DESPRE PACIENTULUI CU DEMENȚĂ ALZHEIMER

Copiilor

din această lume

PROLOG

Adică ce a determinat scrierea lucrării ce urmează să o citești

Răspunsul este extrem de simplu. Motivația mea a fost că s-a întâmplat să mă nasc într-o familie unde am o rudă ce e diagnosticată cu maladia Alzheimer. Mi-a fost foarte ușor să vorbesc cu aceasta pentru că aveam la dispoziție tot timpul și nu existau obstacole sociale, aprobări de la vreo instituție sau probleme de-a călători pentru a vorbi cu respectivul bolnav. Nu a trebui să cer permisiunea unui cadru medical, nu a fost nevoie să mă obosesc în vreun fel în chestiuni birocratice sau alte inutilități. Am avut acces la dosarul pacientului, cu multiple analize executate de specialiști. Nu au existat considerente emoționale benefice sau factori care să activeze vreun domeniu pozitiv din sistemul emoțional personal. Dacă doream să aleg tema unui proiect bazat pe considerente emoționale atunci alegeam orice boală a copilului, pentru că eu urmează să devin un pediatru, într-o zi. Pentru a ajuta la citirea textului am preferat să folosesc doar termenul de maladie, ce în acest text are înțelesul de boală Alzheimer sau demență Alzheimer, ambele fiind diferite totuși în literatura medicală, cu mecanisme biochimice specifice. Tot de dragul lucrurilor simple, am preferat să nu folosesc abrevieri sau prescurtări sau acronime sau alte mijloace de-a transmite un termen prin reducerea lui la niște litere. Când am vorbit despre pacient, am folosit termenul de dement, dacă apare menționarea unui pacient cu demență vasculară sau cu denumirea altor boli neurodegenerative atunci ele apar numite așa cum se cere. Denumirea de patologie Alzheimer este și ea trecută sub forma de maladie. Dar, ce e cu adevărat semnificativ, trebuie spus că demența Alzheimer este un subiect complex, necartografiat și cu adevărat dificil. Un subiect ce merită atenția celor interesați să rezolve problemele ce sunt urgente pentru rasa umană,

că reprezintă o maladie gravă. În paginile ce urmează să fie citite se află doar câteva informații scurte despre ceea ce am putut eu să înțeleg în studiul meu asupra maladiei și îmi este frică, în mod sincer, că nu am priceput mare lucru. Mai este și o chestiune de bani, deoarece pentru următoarele decenii medicina se va geriatriza și multe nevoi ale copilului nu vor fi respectate.

NOȚIUNI DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

I.1 Structura creierului

Encefalul e format din trunchi cerebral, cerebel, diencefal, 2 emisfere cerebrale. Encefalul e acoperit de meningele cerebral, dura mater encefalică aderă intim de oasele cutiei craniene. Cortul cerebelului separă cerebelul de lobul occipital al emisferelor cerebrale. Diafragma șeii turcești unde e adăpostită hipofiza. Diafragma e perforată de un orificiu prin care trece tija hipofizară. Coasa creierului desparte cele 2 emisfere cerebrale. Fețele emisferelor cerebrale sunt cea supero-laterală, cea medială, cea inferoară. Fața supero laterală e convexă și pe ea se observă fisura laterală a lui Sylvius ce parcurge fața laterală în sens antero-posterior, începe pe fața bazală a emisferelor cerebrale. Șanțul central începe pe muchia craniană a emisferelor cerebrale și coboară către fisura laterală Sylvius. Șanțul occipital transvers, incizura preoccipitală. Aceste șanțuri delimitează lobul frontal ce e situat înaintea șanțului central, de lobul parietal ce e deasupra scizurii laterale, înapoia șanțului central și înaintea șanțului occipital transvers și a incizurii preoccipitale. Lobul temporal sub fisura laterală și lobul occipital situat retro șanțului occipital transvers și a

inciziunii preoccipitale. Lobul frontal prezintă un șanț superior și unul inferior între care se delimitează girii frontali superior, mijlociu și inferior. Cele 2 șanțuri frontale formează prin bifurcarea lor dorsală, șanțul precentral care, împreună cu șanțul central, delimitează girul precentral. Lobul parietal prezintă un șanț interparietal care ventral se bifurcă formând șanțul postcentral. Între șanțul central și cel dorsocentral se află girul dorsocentral. Lobul occipital a cărui extremitate dorsală se numește pol occipital, este străbătut de un șanț vertical, șanțul lunat și mai multe șanțuri orizontale scurte. Între aceste șanțuri se află girii occipitali. Lobul temporal este parcurs de 2 șanțuri temporale între care se delimitează cei 3 giri temporali, unul superior, unul mijlociu, unul inferior. În profunzime fisurii laterale a lui Sylvius se află lobul insulei, care e înconjurat de șanțul circular. Fața medială e deasupra corpului calos, pe fața medială se observă șanțul corpului calos, deasupra acestuia se află șanțul cinguli, paralel cu șanțul corpului calos. Între aceste 2 șanțuri se află girul cingular. Deasupra șanțului cinguli se află girul frontal medial. În partea dorsală a feței mediale se văd 2 șanțuri, unul oblic și unul orizontal.

I.2 Arahnoida

Arahnoida este o membrană subțire avasculară care trece peste șanțurile cerebrale ca o punte fără a pătrunde între giri și lobi. Între arahnoidă și dura mater se află un spațiu virtual. Arahnoida e separată de pia mater printr-un spațiu numit subarahnoidian, ce e plin cu lichid cefalorahidian. Arahnoida trimite o serie de prelungiri care străbat dura mater și pătrund în sinusurile venoase sub formă de vilozități arahnoidiene. De la măduva spinării și până la baza creierului, arahnoida se îndepărtează de pia mater și formează spații mai dilatate numite cisterne subarahnoidiene. Exemple sunt cisterna mare numită și cisterna cerebelo-medulară ce e situată între ventriculul 4 și fața inferioară a cerebelului. Cisterna bulbo-pontină la nivelul șanțului bulbo-pontin. Cisterna interpedunculară între picioarele pedunculilor cerebrali. Cisterna laterală în profunzimea scizurii laterale a

lui Sylvius. Cisterna chiasmatică de la nivelul chiasmei optice se prelungește și pe fața dorsală a corpului calos. Cisterna mare a venei cerebrale dintre spleniusul corpului calos și fornixul cerebral, conține o venă și epifiza. Alte cisterne mai mici se află la nivelul șanțurilor separatoare dintre giri în care pătrunde pia mater.

I.3 Pia mater

Pia mater este un înveliș subțire care îmbracă toată suprafața creierului, pătrunde în șanțuri și în scizuri. Este o membrană vasculară. Vasele cerebrale sunt plasate pe fața externă a piei mater, în plin spațiu subarahnoidian. Între vasele cerebrale și pia mater se află un șanț subpial format din pedunculii vasculari ai astrocitelor, care se continuă și după dispariția piei mater la nivelul capilarului, acoperind 85% din suprafața capilarelor. Celulele endoteliale ale capilarelor sunt articulate între ele prin interdigitațiuni, iar capilarul este complet înconjurat de membrana bazală și de un strat glial. Acest strat glial constituie bariera hematoencefalică ce trebuie traversată de substanțe pentru a ajunge la neuroni. Această traversare este condiționată de mărimea moleculei, de gradul de disociere al substanței, de solubilitatea în lipide a substanței, activitatea metabolică a neuronilor, prezența în endoteliul capilar a enzimelor.

I.4 Lichidul cefalorahidian

Lichidul cefalorahidian circulă din ventriculii laterali prin orificiile Monro, apoi ajunge în ventriculul 3, apoi trece prin apeductul lui Sylvius, ajunge în ventriculul 4, de unde fie trece în canalul ependimar de la nivelul măduvei, fie prin orificii de la nivelul părții inferioare a plafonului ventriculului 4 și apoi trece în spațiul subarahnoidian și excesul e reabsorbit prin vilozitățile arahnoidiene în sinusurile venoase. Lichidul cefalorahidian este un lichid clar, conține Na, Cl, Mg, Ca, K. Zilnic se secretă 600-700 cm^3 din care mare parte se reabsoarbe. Lichidul își schimbă compoziția la 3-4 ore. Din cei 140-300 cm^3 doar 25-30 cm^3 se află în ventriculii cerebrali, restul se află în

spațiul subarahnoidian. Are rol protector, menține o presiune constantă în cutia craniană, permite schimburile dintre vase și substanța nervoasă.

I.5 Mezencefalul

Are neuroni motori somatici ce controlează mișcarea ochilor. Acești neuroni se află în nuclee pentru nervii cranieni III și IV. Alți neuroni din mezencefal sunt parte a sistemului de control al motricității împreună cu cerebelul și cortexul. Mezencefalul conține grupuri de neuroni implicați în transmiterea semnalelor vizuale și auditive. Mezencefalul e format din 3 segmente, unul ventral reprezentat de pedunculii prin care trec fibrele fasciculului piramidal, unul mijlociu numit calota mezencefalului unde se află nucleul roșu, și unul numit lama cvadrigemina format din 4 coliculi cvadrigemeni ce sunt 2 superiori și 2 inferiori.

I.6 Trunchiul cerebral

Trunchiul cerebral e format din 3 etaje numite bulb, puntea lui Varolia, mezencefal. Bulbul și puntea au o porțiune ventrală în care predomină substanța albă, dar și o porțiune dorsală în care predomină substanța cenușie. Trunchiul cerebral are o parte dorsală și una ventrală. Partea ventrală prezintă 3 etaje numite bulbar, pontin și peduncular. Etajul bulbar are ca limită inferioară decusația piramidală iar ca limită superioară șanțul bulbo-pontin unde își au originea aparentă nervii cranieni VI, VII, VIII. Pe linia mediană se observă fisura mediană ventrală care se află în continuarea fisurei mediane a măduvei și se termină la nivelul șanțului bulbo-pontin printr-o mică dilatare numită foramen caecum. Cordoanele ventrale ale măduvei de la nivelul bulbului devin piramidele bulbare în profunzimea cărora se află fibrele fasciculului piramidal. Lateral de acestea se observă șanțurile ventro-laterale iar în afara acestora cordoanele laterale care le continuă pe cele din măduvă și în partea lor superioară prezintă o proeminență ovoidă numită oliva bulbară care are o înălțime de 15 milimetri

și o lățime de 4-5 milimetri. În șanțul retroolivar se văd originile aparente ale nervilor IX, X și XI iar în șanțul situat ventral de olivă originea aparentă a nervului XII. Apare sub forma unei benzi de substanță albă formată din fascicule de fibre transversale pe extremitatea superioară a bulbului. Pe linia mediană se observă șanțul arterei bazilare, artera ce vascularizează creierul, alături de artera carotidă internă.. Lateral de piramidele pontine se află originea aparentă a nervului V în afara acestuia sunt pedunculii cerebeloși mijlocii care fac legătura între punte și cerebel. Etajul peduncular este limitat inferior de șanțul ponto-mezencefalic iar superior de chiasma optică ce se continuă lateral cu tracturile optice. Se observă la acest nivel pedunculii cerebeloși, care sunt 2 cordoane de substanță albă divergentă cranial. Limitele dintre bulb, punte, mezencefal sunt mai puțin evidente. La acest nivel, de jos în sus, se pot vedea etajul bulbar, etajul fosei romboide, etajul peduncular cu cei 4 coliculi ce sunt 2 superiori și 2 inferiori, ce formează lama cvadrigemina. Etajul bulbar, ce în partea sa inferioară este asemănător cu măduva iar în partea superioară se află trigonul bulbar al fosei romboide. În partea inferioară etajul bulbar prezintă pe linia mediană, șanțul median dorsal care continuă șanțul cu același nume de la nivelul măduvei. Lateral de acest șanț se observă fasciculul gracilis iar în afara lui fasciculul cuneat. Fosa romboidă are forma unui romb și reprezintă puntea ventriculului IV. Un șanț transvers care constituie axul mic al rombului împarte fosa romboidă în trigon bulbar, ce e inferior de acest șanț și cu vârful în jos, și în trigonul pontin ce e deasupra șanțului transvers și cu vârful în sus. În vârful trigonului bulbar se află o lamă de substanță cenușie, în timp ce la vârful trigonului pontin se află apeductul lui Sylvius, un canal prin care ventriculul IV comunică cu ventriculul III.

I.7 Structura Trunchiului cerebral

Etajul peduncular la acest nivel se observă prezența celor 4 coliculi care formează lama cvadrigemina. Între cei 2 coliculi superiori se află glanda epifiză. Coliculii superiori sunt legați de corpii geniculați externi la care

ajunge calea optică. În timp ce coliculii inferiori sunt legați de corpii geniculați interni la care ajunge calea acustică. Aceste legături se produc prin brațul coliculului superior și cel inferior. La nivelul tectumului își are originea aparentă nervul IV. Acesta apare sub coliculii inferiori. La exteriorul trunchiului cerebral se află substanța albă, excepție fiind fața dorsală a mezencefalului unde se află substanța cenușie formată din cei 4 coliculi cvadrigemeni. Substanța cenușie e localizată central. Trunchiul cerebral e străbătut de căi ascendente ale sensibilității și căi descendente ale motricității. Nervii cranieni fac parte din sistemul nervos periferic și sunt în număr de 12 perechi. Se deosebesc de nervii spinali prin aceea că nu au o dispoziție metamerică și nu au 2 rădăcini cum au nervii spinali. Aproape toți nervii cranieni se distribuie zonei cefalice și regiunii cervicale. Despre funcțiile trunchiului cerebral, prin trunchiul cerebral trec toate căile ce leagă măduva spinării de etajele superioare ale sistemului nervos central, precum și căi proprii trunchiului cerebral ce conectează diferite etaje. La nivelul trunchiului se află nucleii de releu ai căilor ascendente și descendente, precum și nucleii de releu cu cerebelul. În trunchiul cerebral se închid o serie de reflexe pentru că deține nucleii senzitivi și cei motori care au aceleași funcții senzitive și motorii pentru regiunile feței și capului, la fel ca și funcțiile substanței cenușii medulare pentru ce înseamnă de la gât în jos. La nivelul trunchiului cerebral se află formațiunea reticulată cu rol în reglarea tonusului muscular, al celui cortical și în controlul reflexelor spinale, al echilibrului și al posturii. Trunchiul cerebral conține centrii de reglare de activitate cardiovasculară, respiratorie, digestivă. Reflexele trunchiului cerebral sunt în funcție de cele 3 etaje ale sale, având reflexe somatice, vegetative și mixte. În bulb se închide reflexul de deglutiție, reflex mixt la care participă nucleii senzitivi și motori ai nervilor cranieni IX, X, XII. Nucleul dorsal al nervului vag e responsabil și de stimularea deglutiției, a activității motorii a stomacului, intestinului subțire și a primei jumătăți a intestinului gros, precum a căilor biliare extrahepatice care asigură excreția biliară. În bulb se află centrii reflexelor cardioinhibitorii și ai unor reflexe

vasomotorii. Puntea lui Varolio dar și bulbul sunt sediul unor activități și unor reflexe esențiale. Reflexul lacrimal, reflexele secretorii ale glandelor submandibulare și cea sublinguală, reflexele respiratorii. Puntea produce unele reflexe somatice, cel de clipit, cel masticator. În mezencefal se închid reflexe vegetative coordonate de nucleul vegetativ al oculomotorului. Precum reflexul pupilar fotomotor care constă în mioză, ca urmare a stimularii luminoase a retinei, reflexele de acomodare la vederea de aproape și la distanță. La nivelul coliculilor cvadrigemeni inferiori se închid reflexe somatice complexe de întoarcere a capului și ochilor spre sursa sonoră. În coliculii superiori se află centrii reflexului somato-vegetativ pupilar de acomodare la distanță. Prin intermediul nucleului roșu și a substanței negre dar și al formațiunii reticulate, trunchiul cerebral produce unele funcții motorii. Nucleii motori ai trunchiului cerebral au 2 funcții, una de menținere a posturii și a echilibrului și una de coordonare a mișcărilor voluntare. De asemenea, trunchiul cerebral conține și unii nuclei specifici, cu rol în controlul mișcărilor stereotipe, subconștiente. Nucleii motori ai trunchiului cerebral asigură repartiția diferită a impulsurilor nervoase către diferitele grupe musculare, astfel încât tonusul muscular al acestora să fie în concordanță cu poziția capului, a corpului sau cu mișcările efectuate.

I.8 Talamusul

Talamusul e format din 2 corpuri de substanță cenușie, de formă ovoidale, situat de-o parte și de alta a ventriculului 3. Partea dorsală a talamusului, mai lată, are denumirea de pulvinar, iar partea ventrală a talamusului are denumirea de rostru, e mai ascuțită. Fețele mediale ale talamusului delimitează ventriculul 3 și prezintă stria medială a talamusului, formând dorsal prin unirea lor o comisură habenulară de care atârnă epifiza. Fața laterală este separată de nucleii bazali printr-o lamă de substanță albă, numită capsula albă internă. Fața inferioară vine în raport ventral cu hipotalamusul și dorsal vine cu subtalamusul. Fața dorsală a talamusului prezintă tenia coroidă pe care se prinde pânza coroidiană a ventriculului III.

În interiorul talamusului se află lama medulară internă în forma unui Y ce subîmparte talamusul în 3 grupe nucleare. E grupul nuclear ventral, grupul nuclear medial, grupul nuclear lateral. Lama medulară internă se bifurcă în plan frontal, limitând nucleii intralaminari, se termină pe fața medială lăsând lateral și posterior nucleii dorsali. Pe fața laterală, în afara lamei medulare externe se află nucleii reticulați. Funcțional, indiferent de poziție, nucleii talamici primesc aferențe de la majoritatea sistemelor funcționale și sunt interconectați cu scoarța cerebrală prin proiecțiile talamo-corticale. Ei reprezintă relee prin care informațiile senzitivo-senzoriale ajung la scoarță, cu excepția căii olfactive și a sistemelor corticale modulatorii extratalamice. În afara nucleilor intralaminari, restul subgrupelor nu stabilesc conexiuni directe internucleare. Talamusul este un centru senzitiv ce cuprinde paleotalamusul, arhitalamusul, neotalamusul.

I.9 Paleotalamusul

Paleotalamusul e segmentul cel mai vechi, primind aferențe de la trunchiul cerebral. El este în legătură cu nucleii ventrali și cei mediali. Arhitalamusul are în componența sa nucleii de asociație. Acești nuclei au rolul de-a pregăti tonusul cortical în vederea recepționarii stabile a impulsurilor venite pe căile specifice în nucleii talamici specifici. Nucleii nespecifici ai talamusului sunt în legătură cu formația reticulară a trunchiului cerebral. În timpul stării de vigilență, sistemul reticular activator ascendent inhibă activitatea nucleilor nespecifici, iar în somn formația reticulară își micșorează activitatea, lăsând cortexul sub acțiunea nucleilor nespecifici ai talamusului. Astfel starea de vigilență depinde de echilibrul dintre activitatea formației reticulare și a nucleilor talamici nespecifici.

I.10 Neotalamusul

Neotalamusul care are în componența sa grupul nuclear lateral, este de origine mai recentă. El primește aferențe și trimite eferențe de la sau spre scoarța cerebrală. Leziunile talamusului stâng ce afectează funcționalitatea

emisferului stâng și determină afazia talamică. Afazia talamică se definește prin deficiențe ale vorbirii articulare, de interpretare și recunoaștere a cuvintelor. Leziunile talamusului drept afectează funcționalitatea emisferului drept și se definește prin dificultăți în percepția relațiilor spațiale și dezorientare spațială pentru stimulii din jumătatea controlaterală a corpului. Lezarea nucleului ventro-dorsal este urmată de pierderea sensibilității generale controlaterale, în timp ce lezarea complexului nuclear centromedian-parafascicular determină apariția tremorului de repaus și a mișcărilor coreoatetozice. Leziunile talamice bilaterale implică alterarea funcțiilor psihice superioare, cu labilitatea emoțională, amnezia, alterarea personalității, mutism akinetic când leziunea e gravă și se ajunge până la demență.

I.11 Metatalamusul

Metatalamusul este format din cei 2 corpi geniculați, mediali și laterali, care sunt situați retrotalamus. Corpul geniculat medial reprezintă releu talamic al căii auditive și e format din 3 nuclei, unul ventral, unul dorsal, unul medial. Corpul geniculat lateral este releu talamic al căii vizuale, fiind situat dorsal și lateral față de corpul geniculat medial. Epitalamusul este situat de ventriculul 3 și în structura sa intră comisura habenulară, epifiza, trigonul habenular și nucleul habenular. Comisura habenulară, împreună cu pulvinarul talamusului și cu colicul cvadrigemen superior, delimitează trigonul habenular, care conține în interior nucleul habenular.

I.12 Hipotalamusul

Hipotalamusul e partea din diencefal conectată la reglarea activității viscerale, la activitatea sistemului nervos vegetativ și la funcțiile endocrine. Hipotalamusul e situat sub talamus și formează podișul ventriculului 3 la nivelul căruia se observă elementele feței bazale a diencefalului, precum tuber cinereum, infundibul, neurohipofiza și cei 2 corpi mamilari. În

structura hipotalamusului substanța cenușie este dispusă în 4 regiuni, una supraoptică, una tuberală, una mamilară, una laterală. Regiunea supraoptică conține nucleii supraoptici și paraventriculari formați din neuroni mari cu proprietăți secretorii. Regiunea tuberală e formată din nucleii ventro-medial, dorso-medial, arcuat și hipotalamic dorsal. Neuroni specializați situați în nuclee specifice produc arginină, vasopresină, oxitocină ce sunt transportați prin axoni la neuropituitară, iar apoi ajung în sânge. Neurogeneza în hipotalamus e dirijată de hormoni precum estradiol, factorul-de-creștere-asemănător-insulinei-1.

I.13 Cortexul cerebral

E partea cea mai vizibilă a emisferelor cerebrale. Este aproape 2200 cm^3 cu aproape 60 miliarde de neuroni, o sumă puțină când e luată în considerare lista de dificultăți pe care o întâmpină organismul. Capacitatea și funcția acestui cortex cerebral este producerea cogniției superioare. Are 4 lobi. Unul frontal, unul parietal, unul occipital, unul temporal. O parte din telencefal e marea masă a axonilor care intră și ies din cortexul cerebral și îl conectează cu alte regiuni.

I.14 Puncția lombară

La adult, măduva spinării se termină în spațiul dintre vertebrele lombare 1 și 2. Se cere un ac gol introdus în condiții de siguranță, în spațiul subarahnoidian la nivelul spațiului intervertebral 3 și 4. Odată introdus acul se montează un manometru pentru a măsura presiunea, pacientul e în decubit lateral. Presiunea variază normal între 100-180 mm H_2O. Lichidul acesta conține un nivel mai mic de K^+ și aminoacizi decât plasma în condiții fiziologice normale. E aproape aproteic.

I.15 Unitatea morfofuncțională

Țesutul nervos este compus din neuroni și celule neurogliale. Neuronii variază semnificativ în structura lor, în funcție de localizarea lor în sistemul nervos. Celulele neurogliale, numite și glia, nu sunt celule de semnalizare primară și au o structură variabilă. Creierul uman conține 10^{11} neuroni și $>10^{11}$ celule gliale. În sistemul nervos central oligodendrocitele oferă mielina și axonii nu se pot regenera. În sistemul nervos periferic celulele Schwann oferă mielina și axonii se pot regenera. Neuronul e specializat prin trimiterea și primirea de semnale, un demers unic ce atestă capabilitatea lui de-a se adapta la situații inedite. În multe cazuri, neuronii pot fi considerați ca celule endocrine specializate. Ei produc și depozitează hormoni și molecule similare hormonilor, ce le eliberează rapid prin exocitoză. Aceste molecule acționează pe o distanță scurtă, pentru a comunica la nivel local cu o singură celulă vecină. Neuronii se aseamănă puțin cu celulele epiteliale. Neuronii se diferențiază și prin tipul de proteine pe care le dețin, scopul fiind de-a îndeplini activități fiziologice diferite. Astfel se autoîntreține un sistem de transfer al informației complexe ce determină organismul să învețe și să memoreze. Neuronii sunt sensibili la schimbările de temperatură, ei pot măsura temperatura și pentru buna funcționare au nevoie de un interval relativ constant, precum 37°. Cei mai mulți neuroni apar în primele 4 luni ale vieții intrauterine. Neuronul nu se divide și nu mai poate să fie înlocuit, protecția și securitatea neuronul reprezintă o activitate de maximă importanță și semnificație. Neurogeneza e un mit, excepție fiind neuronii din bulbul olfactiv, atât. Celulele gliale se pot înlocui. Lățimea medie a spațiului dintre celulele creierului este de aproape 20 nanometrii.

I.16 Structura neuronului

Ca structură neuronul se segmentează în corp celular, dendrite, axon, terminații presinaptice. Forma și compoziția în organite a acestor domenii depind puternic de citoscheletul lor care e format din 3 structuri fibrilare, adică neurofilamente, microtubuli și filamente subțiri. Citoscheletul e dinamic și constituie capacitatea axonilor și dendritelor de a-și schimba forma, o plasticitate ce se presupune că participă la modificări sinaptice legate de învățare și memorie. Corpul celular e partea celulei ce înconjoară nucleul. Acest pericarion conține majoritatea dictiozomilor și a membranelor reticulului endoplasmatic, că aici se produc și se procesează proteinele, în mare parte. Dendritele sunt procese conice de complexitate variabilă care pornesc din corpul celular. Dendritele și corpul celular sunt principalele zone pentru primirea informațiilor. Membranele dendritelor au receptori ce răspund la hormoni secretați de celulele vecine. Conținutul chimic e tradus de receptorii membranari într-un eveniment electric sau biochimic ce va influența starea de excitabilitate sau funcția neuronului receptor. Citoplasma dendritelor conține rețele dense de microtubuli, precum și extensii ale reticulului endoplasmatic.

I.17 Axonul

Axonul e proiecția ce rezultă din corpul celulei ca și dendritele. Punctul de origine e o regiune conică, ce imediat lângă ea se află o regiune nemielinizată ce are denumirea de segment inițial. Acest segment inițial este zona de inițiere a impulsului pentru că aici apare primul potențial de acțiune ca urmare a evenimentelor electrice din corpul celular și dendrite. Axonul e subțire, fără formă conică și uneori atinge lungimea de un metru. Axonii au multe canale de Ca. Axonul conține mai multă citoplasmă comparativ cu pericarionul. Citoplasma axonului are o dispunere în paralel de microtubuli și neurofilamente ce asigură stabilitate structurală și un mijloc rapid de transmitere a materialelor înainte și înapoi între corpul

celular și terminațiile axonale. Axonii acceptă din mediu O_2 și glucoza prin metabolismul lor autonom și astfel produc adenozin trifosfatul. Oligodendrocitele contribuie prin mecanisme complexe la integritatea axonală. Axonii asigură trimiterea mesajului neuronal. Axonul trimite acest potențial de acțiune la o fibră musculară sau la un alt neuron. Unii axoni au mielină pentru a trimite mesajul neuronal cu o viteză mai mare. Apare fenomenul numit conducere saltatorie, că potențialul de acțiune sare de la un nod Ranvier la alt nod. Axonii au proprietatea de-a produce proteine. Dendritele au unii ribozomi liberi și au o producție limitată de proteine. Transportul proteinelor din corpul celular și prin întregul drum până la sfârșitul axonilor lungi este o sarcină dificilă. Neuronul poate trimite diverse molecule în direcția opusă, de la terminalele presinaptice aflate la sfârșitul axonilor până la corpul celular. Neuronii folosesc un sistem rapid numit transport rapid axoplasmic. Mitocondriile sunt cele transportate prin axon pentru a ajuta acest sistem. Axonii de la nivelul locus coeruleus generează sinapse difuze răspândite la nivelul celulelor piramidale din cortexul cerebral. Axonii acestor neuroni eliberează noradrenalină.

I.18 Spațiul sinaptic

La capătul terminal al axonului se produce o segmentare pentru a converti rapid semnalul electric. Spațiul dintre cele două sinapse se numește fantă sinaptică. Zona membranei postsinaptice e frecvent amplificată pentru a crește suprafața disponibilă pentru receptori. Această amplificare apare fie prin plierea membranei plasmatice sau prin formarea de mici proiecții numite spini dendritici. Moleculele din butonii sinaptici vor difuza în fanta sinaptică și se leagă de receptorii de pe membrana postsinaptică. Receptorii vor converti apoi semnalul chimic al moleculei emițător înapoi într-un semnal electric.

I.19 Despre proteinele țesutului nervos

În creier există 2 categorii de proteine asociate microtubulilor, cele cu greutate moleculară mare și cele care au greutate moleculară mică, astea se numesc proteine Tau. Proteinele Tau se distribuie în mare parte la nivelul axonului. În culturi neuronale proteinele Tau dacă sunt suprimate atunci previn formarea axonilor fără a afecta dendritele. Proteinele tau hiperfosforilate se pot aduna și forma degenerări neurofibrilare, se mai numesc ghemuri neurofibrilare. În axoni, microtubulii se construiesc cu capătul pozitiv distal de celulă și astfel e posibilă polarizarea fluxului de materie înspre și dinspre axon. Corpul celular neuronal e locul principal de producere a proteinelor membranare și organitelor citoplasmatice necesare pentru integritatea structurală și funcționarea prelungirilor sale. Butonii sinaptici conțin granule secretorii dense în care se află peptide și proteine ce sunt produse ca proteine secretorii standard. Acest sistem rapid poate deplasa organite cu viteza de până la 400 de milimetrii pe zi. Pierderea producției de adenozin trifosfat a axonilor, când apare blocharea metabolismului oxidativ, determină pierderea transportului axonal rapid atât anterograd dar și retrograd. Axonii au nevoie de sute de proteine citoscheletale și proteine solubile pentru a deveni enzime ale metabolismului intermediar.

I.20 O clasificare a neuronilor

În general, neuronii sunt clasificați în funcție de modul de proiecție al axonului sau geometria dendritelor sau numărul de prelungiri care pornesc de la corpul celular. Neuronii cu axoni lungi care se conectează la alte regiuni ale sistemului nervos au numele de neuroni de proiecție. Fiecare neuron dăsta are un axon clar definit ce pornește din protuberanța axonală situată pe corpul celular ce se extinde departe de corpul celular. Unii neuroni din cortex se proiecteză în partea distală a măduvei spinării pe un segment de aproape un metru. Toate celelalte prelungiri pe care un neuron de proiecție le are sunt dendrite. Alt tip de neuron ce e definit în acest fel

are toate prelungirile sale limitate la o regiune a creierului și are denumirea de interneuron. Unii interneuroni au axoni foarte scurți, în timp ce la alții poate lipsi axonul. Celula amacrină de la nivelul retinei e un interneuron. Celulele piramidale au un set de segmente dendritice în formă de piramidă, aproape. Celulele stelate au un set de segmente dendritice dispuse radial. Toate celulele piramidale par să aibă spini. Celulele stelate sunt cu da sau cu nu. Neuronii pot să fie clasificați după numărul de prelungiri care se extind de la corpul celular. Neuronul unipolar este clasic pentru ganglionul spinal. Denumirea prelungirilor neuronilor primari senzitivi, cum ar fi celulele ganglionare spinale, este adesea ambiguă. Prelungirile ce se extind de la acest neuron unipolar către sistemul nervos central este ușor de recunoscut ca un axon pentru că poartă informațiile în mod centrifug, adică departe de corpul celulei. Prelungirea ce se extinde la receptorii senzoriali în piele și în altă parte este definită mai greu. Este un axon tipic în sensul că poate transmite un potențial de acțiune, are mielină și este caracterizat de un citoschelet axonal. Cu toate acestea el transmite informațiile spre corpul celular, care este, de obicei, funcția unei dendrite. Neuronii bipolari cum ar fi celulele bipolare retiniene, au 2 procese ce se extind din părțile opuse ale corpului celular. Majoritatea neuronilor din creier sunt multipolari. Celulele cu multe prelungiri dendritice sunt concepute pentru a primi un număr mare de transmisii sinaptice. Neuronii mari din zona corticală dedicată mișcării sunt pentru neuronii cu proiecție multipolară, cei piramidali. O celulă bipolară este în același timp un interneuron dar și o celulă retiniană. Neuronii glutamatergici din cortexul entorhinal se pierd în maladie.

I.21 Celula glială

Celulele gliale nu au axoni, potențial de acțiune, potențial sinaptic. Celulele gliale sunt mai multe decât neuronii. În sistemul nervos central principalele nevroglii sunt oligodendrocitele, astrocitele, celulele microgliale. În sistemul nervos periferic principalele tipuri de celule gliale sunt celulele

satelite în ganglionii vegetativi și cei senzitivi, dar și celulele Schwann și celulele gliale enterice. Celula glială e implicată în aproape fiecare funcție a creierului. Neuroglia ocupă aproape tot spațiul din jurul neuronului. Spațiul extracelular îngust care rămâne între neuroni și celule gliale are o lățime medie de aproape 0,02 microni. Celulele gliale au rol principal asupra compoziției lichidului extracelular, lichid ce are tot rol principal asupra funcției cerebrale. Scăderea cognitivă e și rezultatul îmbătrânirii celulelor gliale dar și a degenerării țesutului vascular. Astrocitul e cel care primește primul glucoza venită din sânge. Astrocitele depozitează tot glicogenul din creier. Astrocitele secretă molecule cu rol în neuroprotecție și neuroregenerare, molecule ce scad efectele neurotoxinelor. Oligodendrocitele participă în metabolismul fierului, având prim rol. Oligodendrocitele și astrocitele au mulți receptori pentru neurotransmițători. Neuroglia e țesut interstițial ce leagă și acoperă neuronii. Au rol nutrițional și funcțional în plasticitatea cerebrală. Microgliile hipotalamice reacționează la o dietă hiperlipidică și la răspunsul inflamator rezultat din acesta. Astrocitele sunt singurele celule din sistemul nervos capabile să formeze corpi cetonici din utilizarea acizilor grași. Morfologic, astrocitele se schimbă cu trecerea timpului, sub influența factorilor metabolici și hormonali. Consumul cronic de acizi grași saturați determină activarea celulelor gliale din hipotalamus și rezultă secreția de citokine inflamatorii, de oxid nitric, de specii reactive de O_2. Astrocitele participă în reglarea nutritivă pentru neuroni. Neuronii supraviețuiesc datorită astrocitelor. Astrocitele au rol în homeostazia sistemului nervos central. Astrocitele răspund la hormoni precum insulina, leptina, ghrelin.

I.22 Segmentul embriologic

Din perspectivă embriologică, în perioada de gastrulație, vertebratul e format din endoderm, mezoderm, ectoderm. Întregul sistem nervos rezultă din ectoderm, care, de asemenea, dă naștere tegumentelor. La baza ectodermului se dispune un cordon de celule mezodermale cu rol nutritiv

numit notocord. Prima etapă în neurulație este formarea plăcii neurale la începutul celei de-a 3 săptămâni fetale. Inițial, placa neurală e formată doar dintr-un singur strat de celule neuroectodermale. Proliferarea rapidă a acestor celule determină o canelură de falduri neuronale. Diviziunea celulară continuă și cresc cutele neuronale, iar în cele din urmă acestea fuzionează dorsal pentru a forma tubul neural. Tubul neural este deschis la ambele capete prin neuroporul ventral și neuoporul dorsal. Apoi tubul neural formează creierul și măduva spinării. Lumenul tubului neural, adică canalul neuronal, va evolua în cele 4 ventricule ale creierului și în canalul central al măduvei spinării. Creasta neurală derivă din porțiunile laterale ale plăcii neurale. Celulele crestei neurale migrează spre zone în organism unde vor forma marea majoritate a sistemului nervos periferic și majoritatea dintre celulele periferice ale sistemului nervos vegetativ, inclusiv ganglionii simpatici și celulele cromafine suprarenale medulare. Pe partea senzitivă, aceste derivate ale crestei neurale includ neuronii unipolari ale căror corpuri celulare sunt în ganglionii dorsali. Celulele crestei neurale pot da naștere la mai multe structuri nonneuronale, inclusiv celule Schawnn, celule gliale satelite în măduva spinării și ganglionii cranieni și celulele pigmentare ale pielii.

I.23 Complexitatea segmentului embriologic

Creierul începe să prezinte o specializare regională în a patra săptămână gestațională, din acest moment se poate delimita o parte ventrală numită prozencefal, o porțiune de mijloc numită mezencefal și o parte dorsală numită rombencefal. Prozencefalul e divizat în telencefal care dă naștere la nucleii bazali și cortexul cerebral. Diencefalul ce devine talamus, subtalamus, hipotalamus, neurohipofiză. Rombencefalul se împarte în metencefal ce va naște puntea și cerebel. Mielencefalul care devine bulbul rahidian. Dezvoltarea robustă a cortexului cerebral devine evidentă la mamifere după a șaptea săptămână. Această structură se extinde treptat încât va închide structurile rostrale. Tubul neural se îngroașă odată cu

proliferarea celulelor și se formează astfel un șanț pe peretele interior lateral al tubului neural numit sulcus limitans. Șanțul limitans împarte tubul neural în zona ventrală numită placa bazală și o zonă dorsală numită placa alară. Structurile care derivă din placa bazală mediază funcții eferente. Structurile care apar din placa alară mediază funcții aferente și asociative. Neuronii eferenți sunt în principal neuroni motori care transmit informații de la sistemul nervos central spre exterior. Neuronii aferenți sunt numai cei care derivă din celulele crestei neuronale și care transmit informații senzoriale de la diferite tipuri de receptori din sistemul nervos central, pentru că neuronii aferenți fac sinapsă cu alți neuroni derivați din placa alară. Neuronii din plăcile alară și bazală proliferează, migrează și se adună în grupuri discrete, care au specificitate funcțională. În măduva spinării, placa bazală evoluează și va forma cornul ventral, ce conține corpurile celulare ale neuronilor somatici și coloana intermediolaterală, care conține corpurile celulare ale neuronilor vegetativi motori. În măduva spinării placa alară evoluează și va forma cornul dorsal, ce conține corpurile celulare ale neuronilor cu care fac sinapsă neuronii senzitivi. În bulbul rahidian se adună neuroni numiți nuclei. Cei care se dezvoltă din placa alară sunt, în general, aferenți cum ar fi nucleul tractului solitar, care are rol senzitiv în sistemul vegetativ. Celulele gliale și neuronii rezultă din diviziunea rapidă a celulelor stem numite celule neuroepiteliale. Majoritatea neuronilor apar în primele 120 de zile de embriogeneză. Factorii de creștere precum factorul de creștere epidermică și factorul de creștere derivat din trombocite, dar și hormonul de creștere, toți influențează rata de diviziune celulară a celulelor neuroepiteliale. Nu sunt înțelese semnalele care conduc un neuron imatur spre a deveni o celulă piramidală corticală și un alt semnal pentru a deveni o celulă ganglionară retiniană. Celulele neuroepiteliale determină diferite clase de celule precursoare neuronale care se dezvoltă în celule mature de diferite tipuri. În dezvoltarea creierului celulele gliale radiale cu prelungiri ce se extind de la suprafața ventriculară până la suprafața exterioară a creierului, apar foarte devreme în neurogeneză și produc majoritatea

neuronilor de proiecție în cortexul ventral. În general, tubul neural se închide între zilele 26 și 28 de gestație. O afectare în acest domeniu determină malformația congenitală numită disrafism, ce e aproape mereu gravă.

I.24 Sistemul limfatic cerebral

Vasele limfatice cerebrale leagă creierul de sistemul imunitar. Prin acest sistem limfatic cerebral se produce drenarea lichidului din creier spre ganglionii limfatici proximali. Astfel e facilitată epurarea rezidurilor, se menține echilibrul hidroelectrolitic în lichidul cefalorahidian și se reabsorb solviții. Cu îmbătrânirea, deplasarea lichidului encefalic scade. Drenajul dezechilibrat al proteinelor prin vasele limfatice poate avea o legătură cauzală cu maladia.

I.25 Amigdala

Formațiune neuroanatomică cu rol decizional în sistemul emoțional, cu rol în organizarea memoriei, localizată în lobul temporal, recepționează informație senzitivă de la căile olfactive, gustative, auditive, vizuale, viscerale. Amigdala primește informații de la cortexul prefrontal. Este activată mai mult de către stimuli negativi decât de stimuli pozitivi. Amigdala are rol în a procesa frica și impulsul sexual. Are rol în reglarea secrețiilor hormonale.

DEMENȚA ALZHEIMER

II.1 – Definiție

Demența Alzheimer este un sindrom progeroid unimodal, fiind afectat doar creierul.

II.2 – Etiologie

Placa beta amiloid și ghemurile neurofibrilare întrerup producția factorului neurotrofic, homeostazia calciului neuronal și inducerea stresului oxidativ. Carența de vitamina D are un rol, dacă observi că are cifoză, scolioză atunci nevoia celulelor pentru colecalciferol e mare. Alți potențiali factori de risc sunt neglijența în timpul creșterii copilului, perioadele lungi de depresie din viața pacientului, expuneri cronice la neurotoxine, trai în mediu auster în slujbă necalificată sau în circumstanțe nedorite și menținerea nivelului educațional slab. Apariția delirului cronic reprezintă un semn al dezvoltării bolii. Consumul cronic de apă dintr-o sursă contaminată cu aluminiu, în cantități relativ crescute dar nu atât de mari încât să producă simptomatologie vizibilă, vor avea un rol în formarea maladiei. Aluminiul acumulat în neuroni este toxic și consumul cronic determină mecanisme negative similare cu reacțiile din maladie. Intoxicația cu aluminiu determină și dereglarea metabolismului realizat de Fier și Calciu. Acumularea determină un proces inflamator. Aluminiul formează legături cu O_2. Dacă esti supraponderal sau deții grăsime abdominală atunci ai un factor de risc ridicat al maladiei și în general o cogniție slabă. Grăsimea hepatică ridicată rezultă nivel scăzut de materie cenușie. Grăsimea pancreatică ridicată rezultă cogniție slabă și volum cerebral mai mic în persoanele XY cu risc mare al maladiei. Cei mai întâlniți factori de risc sunt vârsta înaintată, genul XX, obezitatea, diabetul II, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hiperglicemia cronică, sedentarismul cronic, flora intetinală dezafectată, izolarea socială, inflamația cronică, insomnia, ateroscleroza, infecțiile virusologice-bacteriologice-micologice-parazitologice repetate, poluarea orașului, ereditatea, hipovitaminoză de acid folic, hipovitaminoză de cobalamină, traumatisme cranio-cerebrale multiple, anumite etnii, tabagismul cronic, alcoolismul cronic, carența complexului vitaminic B. Nivelul ridicat de homoarginină ca markăr celular indică risc crescut de-a dezvolta maladia. O persoană XX ce are gena APO E_4 are o șansă mult mai mare de-a dezvolta maladia comparativ cu o persoană XY cu gena APO E_4.

În general cei XX trăiesc mai mult decât cei XY și doar din acest lucru se înțelege că șansa de-a dezvolta maladia le aparține. Dacă un părinte e diagnosticat cu maladia atunci riscul copilului e mărit, fiind o situație independentă de alte cauze, exemplu gena APO $E_{4.}$ Plumbul și Hg străbat placenta și se depun în țesturile embrionului, predilecția fiind sistemul nervos central. Toxice sunt și acidul nitros, nitrosamine, bromura de etilen, toate fiind cu urmări pe termen lung și capabile să pregătească circumstanțele favorabile pentru instalarea tuturor factorilor ce determină maladia. Apneea nocturnă segmentează perioadele de somn ale dementului. Dacă lipsește somnul odihnitor tip REM atunci apare o scădere cognitivă. Carența de cobalamină și acid folic pot determina dezvoltarea demenței Alzheimer. Nivelul ridicat de homocisteină poate reprezenta un rezultat specific al mecanismelor patologice ale demenței Alzheimer și de atrofiere. Nu trebuie să depășească nivelul de 6 micromoli pe litru această homocisteină. Rezistența la insulină e asociată cu diabetul zaharat și cu demența, disfuncția cognitivă și neurodegenerescență. Ritmul scăzut al producției factorilor de creștere insulinici 1 și 2 determină degenerarea neuronilor. La examenul postmortem al creierului celor cu maladia, a fost confirmat faptul că nivelurile de insulină și factori de creștere insulinici au fost reduși semnificativ în hipocamp, lobii frontali, hipotalamus. În general cerebelul nu este afectat de boala Alzheimer și au fost observate niveluri normale ale celor 2 hormoni menționați. În anumite surse, boala Alzheimer a fost asociată cu denumirea de diabet de tip 3. Accidentul vascular cerebral și angiopathia cerebrală amiloidă sunt potențiali factori ce pot avertiza pacientul că va dezvolta demență. Carența de cobalamină și de zinc au rol în scăderea capacitățiilor cognitive. Toxinele emise de micotice au rol în dezvoltarea maladiei. Intoxicația cu Hg de la consumul de pește oceanic poate avea un rol în dezvoltarea maladiei. Boala Lyme poate să formeze beta amiloidul. Cel imunodeprimat pe perioade lungi de timp este la risc pentru a dezvolta maladia. Carența de tiamină are rol. Flora bacteriană a cavității bucale netratată, menținută activă pe decenii, reprezintă un factor

de risc. Apneea în somn e periculoasă pentru că în timp nivelul redus de O_2 ajuns la creier va participa la dezvoltarea demenței. Infecția micotică netratată. Receptorul poliovirusului este o proteină plasmatică ce e asociată cu dezvoltarea maladiei. Pentru fiecare minut în care pacientul e netratat de accidentul vascular cerebral ischemic se pierd 1.9 milioane de neuroni, astfel dezvoltă risc pentru maladie odată ce îmbătrânește. E contraindicat să se administreze o cantitate mare de hrană la o singură masă că în timp acest fapt determină reacții ce vor amplifica scăderea cognitivă și dezvoltarea maladiei. Gradul de apariție al maladiei e mai mare în mediul urban. Scăderea dramatică a estrogenului în postmenopauză reprezintă un factor de risc al dezvoltării maladiei. O dietă hiperglucidică-lipidică cronică determină scăderea neurogenezei în hipocamp. Toxicitatea cronică a acidului palmitic determină scăderea factorului-neurotrofic-derivat-din-creier din zona hipocampului, scăderea ce acționează prin celulele progenitori neurale. Nivelul scăzut pe termen lung al glutationului poate să fie un risc. În general, o carență gravă de aminoacizi pe perioade lungi de timp are efecte negative asupra tuturor celulelor.

II.2.1 - Câteva informații despre mecanismele genetice ale maladiei

Presenilin-1 este o proteină din cele 4 care formează complexul gamma secretaza și acest complex participă la formarea proteinei beta amiloid.

Apolipoproteina E e o glicoproteină a sistemului nervos central și a celui periferic, o proteină transportoare a lipidelor, mai ales pentru colesterol.

Gena APO E generează apolipoproteina E. Persoana cu trisomnia 21 dezvoltă mult mai devreme maladia, dacă supraviețuiește, pentru că are mai multe copi ale genei ce determină precursorul amiloid proteic ce rezultă în acumularea plăcii amiloid în creier.

Gena APO determină formarea unei proteine ce transportă colesterolul și alela E_4 a lui APO crește semnificativ riscul de-a dezvolta boala. Alela E_2 sau E_3 nu sunt un potențial risc de-a dezvolta maladia. Ghemurile de

neurofibrile răspund la colorația argentică. Gena APO E_2 pare să ofere o oarecare protecție față de maladie. Gena Paraoxonase 1 are rol în a genera o enzimă ce detoxifică organismul de anumite pesticide și participă în reglarea stresului oxidativ. Suprastimularea neuronilor excitatori la contactul cu glutamatul va determina degenerarea neuronală. În cazul bătrânilor e afectată homeostazia Ca și potențialul de acțiune al neuronilor suferă creșteri ale timpilor de desfășurare. Perechile de filamente elicoidale sunt formate din segmente răsucite între ele de 10 nanometrii. În maladie se întâlnesc 6 tipuri de perechi de filamente elicoidale. Proteinele Tau hiperfosforilate și-au pierdut capacitatea de-a stabiliza segmentele microtubulare din interiorul axonului. Dacă deții presenilina-1 și presenilina-2 și gena APO atunci e garantat faptul că vei avea maladia, apariția simptomatologiei fiind mai devreme chiar. Când precursorul proteinei amiloid este desfăcut de către alfa-secretază atunci nu rezultă beta amiloidul. Plăcile senile și ghemurile neurofibrilare tind să se adune într-un stil stereotipic după structurile neuroanatomice. Mutațiile presenilinelor determină creșterea nivelurilor plasmatice ale beta amiloidului în cel cu maladia.

II.2.2 - TDP-43

TDP-43 este o proteină, situată în citoplasma celulei, formată din 414 aminoacizi și e generată de către gena TARDBP de pe cromozomul 1. Acest markăr biologic e întâlnit frecvent în maladie. Apare în cazurile de atrofie cerebrală masivă și cu disfuncții cognitive grave. TDP-43 interacționează direct cu beta amiloidul și cu proteinele Tau. Datorită acțiunilor patologice întâlnite în boala Alzheimer, acest markăr TDP-43 este mutat din nucleul celular în citoplasma celulară unde se adună într-o formă insolubilă și obstrucționează procesele celulare cunoscute. TDP-43 are un rol principal în disfuncția cognitivă, în pierderea memoriei din patologia Alzheimer. TDP-43 este un markăr biologic întâlnit în scleroza laterală amiotrofică și boala Pick. TDP-43 e prezent în creier în funcție de anumite stadii, fiind în

cantitate mai mare odată cu avansarea în stadii. Oligomerii TDP-43 sunt toxici pentru neuroni, acest lucru fiind testat in vitro și in vivo. Amiloidul beta se convertește în oligomeri beta amiloid în prezența lui TDP-43, determinând avansarea neurodegenerescenței. TDP-43 este un factor pentru atrofierea hipocampului și este un factor de dezvoltare al maladiei. TDP-43 poate influența acumularea de proteine Tau și viceversa. TDP-43 e întâlnit și în demența fronto-temporală.

II.2.3 - Despre enzima beta secretază

Când e examinat țesutul neuronal al bolnavului atunci se văd plăcile beta amiloid și ghemurile neurofibrilare la examenul microscopic, dar aceste formațiuni se pot regăsi și în țesutul neuronal al omului sănătos. Placa amiloid se formează în zona postsinaptică. În placa amiloid cele mai întâlnite forme sunt beta amiloid 40 și beta amiloid 42, cifrele fiind numărul de aminoacizi. Cel 42 e hidrofob și se lipește mai bine. Dar cel 40 e produs în cantitate mai mare comparativ cu cel 42. Beta secretaza și gamma secretaza sunt cele care produc beta amiloidul 40 și beta amiloidul 42. Gamma secretaza segmentează beta amiloidul în zona sa transmembranară. Presenilina 1 și Presenilina 2 participă în activitatea acestei gamma secretază. BACE 1 e o peptidă formată din 501 aminoacizi, ce are proprietățile și funcțiile beta secretazei. BACE 1 e prezent în neuroni dar nu se poate localiza în celulele gliale. Enzimele responsabile pentru acțiunea beta secretazei sunt BACE 1 și BACE 2. BACE 1 participă în formarea beta amiloidului.

II.2.4 - Beta amiloidul

Proteinele beta amiloid constituie o categorie mare de peptide. Apare o disfuncție a complexului alfa ketoglutarat dehidrogenază, ce este o componentă a mitocondriei. Acumularea de beta amiloid în arteriolele cerebrale se numește angiopatie amiloidă. Activarea repetată a mecanismelor infecțioase ale virusului herpes simplex pot avea un rol în

apariția maladiei. Netratarea virusului herpes simplex poate determina și encefalită. Encefalită ce contribuie la antrenarea factorilor ce determină maladia. Virusul ăsta se cantonează în neuroni și în zone neafectate ale creierului. Proteina Tau și beta amiloidul determină leziuni la nivelul axonului și al dendritelor. Iar gena APO cu Alela 4 și herpesul simplex au o relație care se pare că îl afectează pe dement. Se analizează lichidul cefalorahidian pentru această problemă. Presenilina-2 de pe cromozomul 1 crește riscul de-a dezvolta maladia. Presenilina 1 de pe cromozomul 14 generează o proteină numită S182. Mutațiile presenilinei determină maladia cu debut precoce. Abrineurin este o proteină vitală pentru sistemul nervos, datorită acesteia e posibilă cogniția superioară, memoria, formarea de noi sinapse. Proteina KIBRA acționează asupra terminației postsinaptice și interacționează cu proteinele la neuronii din alcătuirea hipocampului și are rol în procesarea memoriei. Klotho este o enzimă ce se ocupă de inhibarea inflamației și a stresului oxidativ, alfa-klotho e în cantitate mare în creier. Proteina neurogranin, ce se află în lichidul cefalorahidian, are rol în memorie. Această proteină se află în cantitate mai mare când se întâlnește un caz avansat de neurodegenerare datorat de boală. Zincul în cantitate redusă inhibă neurotoxicitatea creată de beta amiloid. Dar în cantitate mare Zincul stimulează mecanismul de aglomerare a peptidelor beta amiloid. În maladie se înregistrează valori peste normal ale nivelurilor de Zinc, Cupru și Fier în interiorul creierului. Cu se adună în depozitele de beta amiloid și participă la mecanismele patologice. Cu determină specii reactive de oxigen, iar modul în care metabolismul lucrează cu acest Cupru poate să rezulte în neuroinflamație. Miezul plăcii beta amiloid este compus din macrofage și resturi neuronale. De placa amiloid se pot atașa zincul și cuprul și rezultă stres oxidativ ce este greu de înlăturat. Placa beta amiloid poate afecta metabolismul calciului intracelular și apare o supraacumulare de calciu în celulă, determinând stres oxidativ. Acumularea beta amiloidului începe cu 20 de înainte de simptomatologie. Acumularea în parenchimul cerebral de monomeri beta amiloid va determina formarea de oligomeri

beta amiloid, apoi vor apărea plăci beta amiloid. Beta amiloidul se adună și în peretele arterial al vaselor cerebrale. 24S-Hidroxicolesterol este un produs al metabolismul colesterolului din creier și e întâlnit frecvent la dement. 24S-Hidroxicolesterol e neurotoxină, iar 24-hidroxilaza e enzima ce elimină această toxină. 24S-Hidroxicolesterol se leagă de apoliproteina E și formează complexul lipoproteinelor cu densitate mare și traversează bariera hematoencefalică. Nivelurile din sânge ale lui 24S-Hidroxicolesterol se modifică după atacuri vasculare, traumatisme ale creierului, scleroză multiplă, maladia. Beta amiloidul se regăsește în boala Alzheimer dar ghemurile neurofibrilare se găsesc în timpul demenței Alzheimer. Disfuncție anormală a metabolismmului colesterolului va determina acumularea beta amiloidului. Beta amiloidul e descompus de enzima neprilysin și de enzima-de-degradare-a-insulinei și de enzima de conversie endotelială și eliminat din creier. Oligomerii C83 și C99 se pot aduna pentru a forma beta amiloidul. Există segmente de precursor al amiloidului proteic ce pot deveni placa amiloid. Beta amioidul este o proteină cu masa de 4 kilo daltoni și e doar un segment rezultat din precursorul proteinei amiloid.

II.2.5 - Precursorul proteinei amiloid

Precursorul amiloid proteic prin acțiunea beta secretazei și gamma secretazei va forma amiloid beta 40 și amiloid beta 42. Cele 2 peptide au dimensiunea de 4 kilodaltoni. „Plăcile Senile” pot conține depozite de peptide beta amiloid toxice ce au fost produse de producția aberantă a precursorului proteic amiloid. „Plăcile Senile” au între 10-120 microni în diametru. Aceste plăci au aspect difuz, structural sunt încă incomplete. Printr-un examen de laborator au fost folosiți anticorpi beta amiloid pentru a înțelege conținutul plăcilor de beta amiloid mature, cu aspect compact. Constatarea a fost că era o combinație de beta amiloid 40 și amiloid beta 42-43. Plăcile imature de beta amiloid erau formate din proteine beta amiloid 42-43. Perechile de filamente elicoidale sunt componentele din care

sunt formate ghemurile neurofibrilare, așa cum aminoacizii sunt componente pentru peptide. Aceste perechi de filament elicoidale se adună în regiunile neuronului ce se asociază cu maladia. Analiza biochimică și histologică a perechilor de filamente elicoidale și ale ghemurilor neurofibrilare arată că sunt formate dintr-un fel de Tau hiperfosforilat, dar nu sunt sigur. Dar se pare că plăcile senile și ghemurile neurofibrilare sunt totuși semne găsite și-n cazurile de oameni ce au îmbătrânit sănătos. Au fost găsite plăci senile în neocortex, iar numărul lor crește odată cu îmbătrânirea. Acest precursor al proteinei amiloid este segmentat în 4 locuri și generând astfel 4 segmente. Primul e segmentul-solubil-al-precursorului-proteinei-amiloid-desfăcut-la-zona-beta, al doilea e beta amiloidul, al treilea e segmentul juxtamembranar segmentat la zona caspase, al patrulea e C31. În timpul somnului e îndepărtată placa amiloid.

II.2.6 - Receptorul N-metil-D-aspartan

Accentuarea treptată a hipofuncției receptorului N-metil-D-aspartan din creier se poate arăta experimental in vivo prin agoniști ai receptorului N-metil-D-aspartan. Prin administrarea unei doze mici ai agoniștilor menționați se vor determina forme diferite de disfuncții ale memoriei. Stadiul sever al hipofuncției receptorului N-metil-D-aspartan va evidenția un sindrom clinic ce seamănă cu psihoza. Modificările fiziologice ale hipofuncției rezultă în ghemuri neurofibrilare. Aceste ghemuri apar în multiple locuri în creier și sunt similare cu cele întâlnite în demența Alzheimer. Leziunile asupra hipocampului determină incapacitatea de-a formula noi amintiri dar nu este afectată capacitatea de-a retrage amintiri sau informații vechi. Diverși receptori N-metil-D-aspartan situați în regiuni multiple din creier întrețin memoria de lungă sau de scurtă durată. Receptorul suferă modificări odată cu îmbătrânirea organismului. Receptorul N-metil-D-aspartan are rol în procesele de învățare și memorare. Funcția receptorului menționat scade în mod fiziologic odată ce organismul îmbătrânește.

II.2.7 – Ribozomul

Când e generată incorect o proteină atunci aceasta tinde să stea lipită de alte proteine similare și se ajunge la o obstrucție a căilor de funcționare. Odată cu îmbătrânirea, funcția ribozomului scade și produce proteine de calitate slabă. Oligomerul Tau determină modificări ale ribozomului și rezultatul are efecte toxice.

II.2.8 - Proteina Tau

Proteinele Tau sunt formațiuni microtubulare neuronale ce se adună în interiorul neuronului. Proteina Tau totală și proteina tau fosforilată sunt markări cu un nivel crescut în dement. Iar valorile lor sunt tot mai mari în funcție de stadiul de severitate al maladiei. Odată dezvoltată boala, atunci proteina tau și beta amiloidul ajung să afecteze somnul și apare un ciclu vicios. Segmentele Neuropil sunt fibre amielinice ce sunt alături de plăcile senile și ghemurile neurofibrilare. Fibrele neuropil sunt formate din filamente hiperfosforilate ce conțin proteine Tau. Corpii Hirano eozinofilici, degenerarea granulovacuolară, angiopatia cerebrală amiloidă, toate 3 se pot intersecta cu maladia. Acestea 3 pot determina și ele pierderea în neuroni și în capacitate cognitivă. Capacitatea proteinelor Tau de-a se lega de microtubuli e în funcție de grupările fosfat asociate lor. E posibil ca proteina Tau hiperfosforilată să fie primul semn în maladie. Proteina Tau hiperfosforilată participă la reacții precum acetilarea, ubiquitinare, metilarea, truncarea. Proteina Tau e întâlnită și-n boala Pick. Proteina Tau e esențială pentru integritatea microtubulilor din neuroni. Când e hiperfosforilată atunci se detașează de neuroni și se adună în ghemurile neurofibrilare. Proteina Tau se leagă de proteina Tubulin și formează microtubuli, în mod normal. Agregatele fibrilare Tau par să fie mai puțin nocive comparativ cu oligomerul Tau. TREM2 e o genă care generează

proteina ce stimulează receptorul-urgent-de-pe-celulele-mieloide-2. Această proteină este produsă în interiorul celulelor mieloide. Se pierde neuromelanina în locus coeruleus. Anumite regiuni ale creierului ce sunt vulnerabile mecanismelor patologice ale maladiei ajung, în timp, să sufere acțiunea altor reacții precum alfa-sinucleopatia și proteinopatia TDP-43. Se poate întâlni și o intersectare dintre maladie și o patologie menționată. Cu îmbătrânirea se văd combinații de patologii, iar situația se schimbă de la diagnosticul prim de demență Alzheimer pur.
Ghemurile neurofibrilare apar în 3 stadii, inițial nu se prezintă sub formă de ghem. Scade nivelul de adrenalină din locus coeruleus din trunchiul cerebral. Perechile de filamente elicoidale variază între 8-20 nanometrii.

II.2.9 - Gena APO

Gena APO generează apolipoproteina și scopul e principal este de-a se uni cu lipidele pentru a forma lipoproteine. Dacă e întâlnit un pacient care a avut traumatism craniocerebral și deține Alela E_4 din gena APO atunci acesta sigur are demență Alzheimer. Gena APO are rol de-a stabiliza citoscheletul neuronilor. Alela E_2 și E_3 se leagă de proteinele microtubilor, E_4 nu se leagă și se accelerează moartea neuronilor. APO accelerează ateroscleroza cerebrală, scade eliminarea beta amiloidului 42 și crește formarea ghemurilor de fibrină din proteina Tau. Persoana ce are două Alele E_4 ale genei APO de pe cromozomul 19 are un risc imens de-a dezvolta maladia. Alela E_4 rezultă în reducerea asimptomatică a utilizării glucozei. Gena APO are ca principal scop transportul colesterolului și legarea lui cu beta amiloidul. Alfa 1-antichimotripsină crește riscul de dezvoltare a maladiei la purtătorii genei APO E_4

II.2.10 - Inflamația

Ca o definiție, inflamația nu este un eveniment singular, e un complex de răspunsuri imunologice produse de un factor determinant.

Îmbătrânirea e asociată cu scăderea capacității de regenerare și reparare a leziunilor. O funcție a macrofagelor e fagocitoza, fie ca o activitate de apărare, fie ca acțiune de curățare, este aici și o funcție importantă în răspunsul imun. Pe suprafața macrofagelor se află niște proteine ce le permit lor să interacționeze cu limfocitele T ajutătoare CD4. Când macrofagul întâlnește o celulă străină atunci alarmează și limfocitul și apare un răspuns imun. Macrofagele distrug organismele străine de la locul inflamației prin producerea de oxid nitric, iar supraaglomerarea țesuturilor cu oxid nitric e toxic. Apare în creierul dementului o creștere a acidului ribonucleic mesager din girul hipocampic, acid care codifică pentru Heat-shock-protein-70-kilodaltoni dar și pentru represorii transcripționali numiți DAXX, pentru pentraxine, pentru factorii proapoptotici și pentru unii factori proinflamatori precum beta-APP, CEX1, NF-IL6, NF-Kappa, beta-p100, ciclooxigenaza-2, precursori ai IL-1alfa și IL-1beta și fosfolipaza A2. Procesele inflamatorii afectează microgliile. Activarea microglială se asociază cu decesul neuronilor, cu distrugerea barierei hematoencefalice și cu invazia limfocitelor. Fumatul ar putea să fie un factor determinant al maladiei, că fumul de țigară conține Arsenic și Nichel. Fumatul inițiază și un proces inflamator în organism. Rezultatul analizei lichidului cefalorahidian indică faptul că limfocitele T CD4 și CD8 sunt în cantități ridicate în dement. Simptomele inflamatorii pot apărea sub forma artritei sau sub aspect digestiv. Sindromul metabolic poate determina inflamație. Dentiția incompletă, afectată de bacterii, va determina inflamație gingivală și poate afecta organismul. Monocitele, celulele T și celulele B traversează bariera hematoencefalică în timpul maladiei și agravează procesul inflamator. Monocitul are capacitatea de-a se transforma într-un fel de microglie, devine hiperactiv și leziunile neuronale cresc. Interacțiunea dintre microglii și celule T determină un proces inflamator. Stresul oxidativ, inflamația, formarea proteinelor tau, pot reprezenta factorii ce dacă ar fi combătuți atunci declinul cognitiv ar putea să fie ameliorat. Degenerarea neuronilor din locus Coeruleus determină scădere cognitivă. Au fost identificate 2

tipuri de macrofage în dement. Macrofagul tip 1 ce răspunde cu colecalciferol și curcuminoizi. Macrofagul tip 2 ce răspunde cu colecalciferol dar nu la curcuminoizi. Mecanismul acidului gamma amino butiric asupra microgliei este diminuat în maladie și se produce o inflamație puternică a neuronilor. Monocitele se diferențiază în macrofage și celule dendritice ce participă la procesul inflamator. La bătrân scade capacitatea de-a produce superoxid dismutază și procesul general inflamator este crescut. O infecție parazitologică determină organismul să mobilizeze eozinofilele și activitatea acestora e proinflamatorie. Complexul TYROBP-TREM 2 aparține de sistemul imunitar, datorită lui se dezvoltă unele celule imunitare, precum celulele dendritice. Complexul menționat se află și în osteoclaste dar și celula glială. Bătrânul, datorită vârstei, are un număr mai mic de neuroni. Dieta hiperglucidică determină inflamație în zona hipotalamusului.

II.2.11 - Acetilcolina ca hormon semnificativ pentru maladie

Acetilcolina eliberată în spațiul sinaptic continuă să stimuleze receptorii săi dar este distrusă de către acetilcolinesterază, enzimă atașată stratului fin de țesut conjunctiv din spațiul sinaptic. O cantitate nesemnificativă de acetilcolină difuzează în afara spațiului sinaptic și nu mai acționează asupra membranei fibrei musculare. Acetilcolina e printre cei mai răspândiți hormoni ai organismului. Acesta interacționează cu receptorii muscarinici și cei nicotinici. Neuronii colinergici sunt larg distribuiți prin Sistemul Nervos. În Sistemul Nervos central neuronii colinergici se ocupă de funcția cognitivă. E posibil ca receptorii nicotinici să fie responsabili pentru funcția atenției. Nivelul acetilcolinei scade progresiv, pe măsură cu avansarea prin maladie. Dar o cauză a scăderii poate să fie datorată de degenerarea neuronilor colinergici din nucleul bazal Meynert, că sunt neuroni cu proiecție în multe arii corticale. Deficitul colinergic alterează transportul metaboliților prin bariera hematoencefalică, metaboliți care acționează

împotriva plăcii amiloid. Crește semnificativ cantitatea de acetilcolinesterază și boala se agravează. Scăderea cantității de acetilcolină determină agravarea simptomelor. Se pierd un număr și de neuroni secretori de serotonină din trunchiul cerebral, iar cantitatea scăzută de serotonină agravează boala. Apare astfel situația că în nucleii raphe, care au un rol în formarea memoriei, să fie afectați de degenerescență. Plăcile neuritice conțin un miez central care include beta amiloidul, proteoglicani, apolipoproteina E, alfa 1 antichemotripsina. Scăderea nivelului de acetilcolină determină o agravare a demenței. Acetilcolinesteraza e enzima ce descompune acetilcolina. Acetilcolinesteraza prin acțiunea sa cu beta amiloidul va determina geneza plăcii.

II.2.12 - Glutamatul ca hormon important pentru maladie

Denumirea completă e de aminoacid dicarboxilic glutamat. Receptorul N-metil-D-aspartan e un canal ionic și receptor al glutamatului. O suprastimulare a acestui receptor determină acumulare mare de Ca intracelular, oxid nitric și specii reactive de O_2 , astfel apare o disfuncție mitocondrială și în timp apare apoptoza. Glutamatul are rol în procesele neurodegenerative, determinând leziuni asupra neuronilor. Hiperactivarea glutamatului poate să distrugă neuronii din sistemul nervos central. Glutamatul se adună în creier după efectuarea unor eforturi cognitive superioare. Glutamatul interacționează cu N-metil-D-aspartan, acidul kainic și AMPA și este afectată neuroplasticitatea. Un dezechilibru al metabolismului glutamatului determină pe termen lung leziuni la nivel sinaptic. Astrocitele sunt printre cele care produc glutamat și acid-gamma-amino-butiric. Neuronii pot produce glutamat din glucoză sau din precursorul glutamatului. Majoritatea sinapselor excitatorii rapide folosesc glutamat. Corpii neuronali și dendritele se tumefiază când interacționează cu niveluri mari de glutamat, dar nu și axonii. Activarea receptorilor de glutamat ionotropici permite Na să intre în neuroni iar apa și Cl îl urmează

pasiv. Microgliile, astrocitele, oligodendrocitele se tumefiază rapid în condiții patologice. Un mod de tumefiere glială este prin creșterea K. În maladie apar disfuncții ale metabolismului aminoacizilor, ale ciclului glutamat-glutamină, metabolismului lipidic.

II.2.13 - Gena VDR

Supraexpresia genei VDR inhibă transcripția proteinei precursor amiloid. Disfuncția genei VDR are rol în dezvoltarea maladiei. Disfuncția limfocitelor T și a macrofagelor determină inflamație și se ajunge până la amiloidoză. Gena VDR generează producția unei proteine numite receptorul vitaminei D. Acest receptor al vitaminei D este cauza pentru care organismul răspunde la vitamina D.

II.2.14 - Radicalii liberi

Aceștia au un electron neîmperecheat în orbita externă. Radicalii liberi sunt extrem de instabili deoarece ei reacționează cu o moleculă țintă pentru a captura un electron, devenind molecule stabile doar cu electroni pereche în stratul extern. Oxidul nitric e un gaz simplu cu proprietăți de radical liber, când e în concentrații mici el susține transmiterea informației interneuronale. Oxidul nitric e produs în sinapse și e utilizat imediat. Celulele ce mor datorită unor leziuni necrotice acute vor determina lezarea celulelor învecinate, începând astfel o reacție în lanț cu perpetuarea inflamației.

II.2.15 - Mitocondria

Disfuncția mitocondrială apare odată cu îmbătrânirea și se produc mutații ale acidului dezoxiribonucleic, la modificări ale permeabilității canalelor din membranele mitocondriale, se ajunge la creșterea producției speciilor reactive de O_2 și la creșterea permeabilității membranei mitocondriale, în final rezultând inflamație și apoptoză. Dar există o cale de-a inhiba apoptoza

prin factorii de supraviețuire și prin semnalele celulelor din mediu. Factorii de supraviețuire includ factori de creștere, estrogeni, androgeni, aminoacizi neutri, Zn, proteinele inhibitoare ale apoptozei neuronale ce se află în neuroni. Factorul mitocondrial participă și el la dezvoltarea maladiei, că se pare că mitocondria are rol decisiv în apoptoză. Epuizarea celulelor stem este și el un factor al patologiei. Adultul are rezerve de celule stem prin țesuturi ce se numesc celule stem adulte. Dar, comparativ cu celulele stem embrionare, celulele adulte stem nu se pot diferenția pe mai multe linii celulare. Un defect primar se află în mitocondrie. Fosforilarea oxidativă este scăzută, la fel și metabolismul energetic. În timp ce avansează demența, se observă creșteri ale acidului ribonucleic mesager din girul hipocampic. În maladie se ajunge la scăderea producției de energie a neuronilor. Dementul dezvoltă o incapacitate de-a metaboliza glucoza. Dispariția mitocondriei determină dispariția celulei. Fructoza și glucoza dezechilibrează procesele mitocondriale, îmbătrânesc celula în mod accelerat. Testosteronul e benefic pentru funcția mitocondriei. Scăderea nivelului de testosteron, la ambele genuri, ce apare pe parcursul îmbătrânirii este o cauză pentru tulburarea funcției mitocondriale.

II.3 – Clasificare

În literatura medicală această maladie este segmentată în 7 stadii, dar alte surse par să afirme că e segmentată în 4 stadii. În opinia mea, se poate segmenta într-un stadiu unde cogniția e grav afectată dar locomoția încă e posibilă, iar ultimul stadiu unde cogniția e grav afectată și locomoția e imposibilă.

II.4 – Simptomatologie

Cadrul medical va recunoaște un bolnav al maladiei pe baza următoarelor caracteristici, iar cele înșiruite nu se vor regăsi toate la un singur dement. Bolnavul uită să-și chivernisească venitul, poate să ofere sume de bani la cei

care profită de condiția lui naivă, poate să devină paranoic și să suspecteze acțiunile din jurul său, uită de discuția ce a auzit-o, uită de treburile locuinței, evidențiază o neglijență asupra vestimentației sale și asupra aspectului din interiorul locuinței, prezintă confuzie generalizată asociată cu episoade de claritate mintală, în funcție de stadiul patologic în care se află, este dezorientat temporo-spațial, vorbește printr-un limbaj hipersimplificat precum „ală-aia-ăsta-acolo-aicea-aceia-acesta-ăia-asta-ai” și așa mai departe, se simpte singur și prezintă verbal nemulțumirea acestei situații, prezintă episoade de nervozitate și iritabilitate arhiprezente pe 24 de ore, este tentat să prezinte acte de dezinhibare sexuală prin acțiuni-vorbe-gesturi, ajunge să fie incapabil de-a lucra norma sa la serviciu dacă debutul maladiei este de tip precoce, are anxietate, își micșorează în mod vizibil numărul de pași în funcție de avansul său prin maladie, multe alte activități ce implică funcția locomotorie sunt evident reduse și apoi eliminate definitiv, dacă este mutat din locuința în care și-a petrecut majoritatea anilor ca persoană nonbolnavă într-o locuință nouă, precum azil sau centru medical sau domiciliul unei rude, atunci simptomatologia lui se agravează, pierde abilitatea de-a șofa, prezintă disfuncție în înțelegerea limbajului și a termenilor noi, incapacitatea de-a înțelege o limbă străină, e afectată capacitatea de-a numi obiectele, dispare aproape complet abilitatea de-a extrage semnificația dintr-o imagine sau serie de imagini tip film, suferă de cecitate corticală iar bolnavul afirmă că nu vede dar analizatorul vizual este sănătos, că atrofia în cortexul occipital determină slăbirea funcției vederii, ajunge să aibă pierderi de raționament și de judecată și poate face acțiuni dureroase pentru el dar și pentru cei din jur, apare violența manifestată prin limbaj, apar halucinațiile și iluziile, ajunge să afirme că rudele și îngrijitorii sunt persoane străine și că îl persecută, uneori are facies inexpresiv similar cu cel parkinsonian, are incontinență fecal-urinară ce inițial îl determină să reacționeze la situație dar cu trecerea timpului dementul execută urinarea și defecația automat fără să înțeleagă ce s-a întâmplat, poate avea perioadă de oprire temporală a

simptomatologiei sau să prezinte o progresie patologică constantă și gravă, uneori minte precum respiră, e întrerupt ciclul circadian și doarme segmentat în diferite intervale pe 24 de ore, evită responsabilitatea de orice fel, prezintă un mers dificil cu pași reduși în amplitudine și cu tendința de-a lovi inconștient obiectele mici de pe sol, prezintă mutism parțial cu evoluția spre un mutism total în utlimele zile din viață, poate prezenta trunchiul ușor aplecat având postura și în mers dar și-n șezut, prezintă diverse stadii de paranoia, începe să hrănească câinele și uneori ajunge să-și ignore propriile nevoi alimentare, formează o legătură emoțională puternică cu animalul de companie, poate să se folosească de materiile fecale prin a le ascunde în dulap, în coșul de gunoi, în cuptor, pune mâna pe materiile fecale ale câinelui și își ignoră complet igiena, ajunge să se spele pe mâini în vasul closetului, în ultimele stadii nu se mai poate recunoaște în oglindă și crede că ori vede un părinte sau orice altă persoană, sub influența somniferului sau antipsihoticelor are abilitățiile cognitive și mai mult reduse, fiind prezentă starea letargică și astenia fizică marcată și îi este greu să vorbească, în ultimul stadiu inteligența lui e ca ceea a unui copac și testul cognitiv propus în această lucrare devine inutil, pierde abilitatea de-a număra, uită cum se face o adunare sau o scădere, e incapabil să spună câte degete are, uită culorile obiectelor sau încearcă să le ghicească dar afirmă o culoare greșită, uită cum îl cheamă și uneori nu mai poate evoca deloc numele întreg, urinează în locuri nepotrivite, deglutiția devine dificilă și ajunge nefuncțională, în timp renunță la încălțămintea standard și poartă doar papuci dar apoi uită să folosească papucii și dementul ajunge să stea desculț, pleacă în pribegie adică merge pe distanțe scurte dar în intervale mari de timp fără un scop. Când e asistat la toaletă, dementul poate să prezinte confuzie sau nu știe să mai folosească closetul, chiuveta devine un obiect străin, poate să afirme dacă are nevoie să se dezbrace pentru a urina sau defeca, e de așteptat. La sarcina de împăturit hârtie pare că se descurcă, abilitățiile motorii fiind încă funcționale chiar dacă cogniția este la nivel grav. Se observă miocloniile. Se vor vedea dereglări în mișcările cu

locomoție fină ce necesită dexteritate mare. Apar perioade febrile. Nu mai poate citi, în timp devin grele cuvintele formate din 8-12 litere dar apoi uită să citească și cuvintele din 3-4 litere. În stadiile finale nu mai poate preciza anotimpul, momentul zilei, dacă este cald sau frig. Are dificultăți în a selecta cuvântul potrivit în dialogul său, uită de semnificația sărbătorilor legale ce determinau plăcere în trecut, se poate opri brusc în timpul conversației și să nu fie conștient de ce s-a întâmplat, uită de locul unde a așezat un obiect important lui și nu poate relua șirul de amintiri pentru a găsi acel obiect, când e în șezut, se observă că menține picioarele încrucișate, poziție numită și „ankle cross”, tendința fiind de-a rămâne așa chiar și după ore de stat. În stadiul final se produce pierderea locomotorie. Apare un incident numit „sundowning” ce aplifică confuzia și anxietatea dementului, poate țipa sau să aibă halucinații în acest interval, e posibil ca scăderea nivelurilor de lumină solară și ciclul circadian disfuncțional al dementului să fie cauza pentru acest episod descris.

II.5 – Examinări

II.5.1 – Când este în viață

Pe examenul imagistic și pe analiza lichidului cefalorahidian se află modificările ce indică boala chiar cu 2 decenii înainte de apariția simptomelor. Dacă bolnavul e în viață atunci se va folosi biopsia creierului. Computerul tomograf indică și el zonele de atrofiere corticală. E de bună intenție și electroencefalograma. Rezonanța magnetică nucleară pentru a măsura atrofierea hipocampului. Tomograful cu emisie de pozitroni va fi utilizat împreună cu substanța de contrast numită fluorodeoxyglucoză. Ca explorări imagistice se va utiliza rezonanța magnetică nucleară, tomograful cu emisie de pozitroni. Se observă atrofierea porțiunii mediale a lobului temporal pe computerul tomograf. Se poate utiliza și magnetoencefalografia. Cu tomograful cu emisie de pozitroni s-a arătat o scădere a metabolismului glucozei în zonele parietale, temporale și dorsale

ale cortexului cingular. Analiza proteinelor tau totale din lichidul cefalorahidian este un instrument util pentru diagnosticul stadiului patologiei. În lichidul cefalorahidian se identifică cantitatea de proteine tau. Dar puncția lombară e contraindicată celor cu terapie anticoagulantă, că majoritatea au multiple patologii. Testele neurocognitive sunt utile dacă bolnavul a primit la un moment dat în viața sa informația ce este cerută în test, că persoanele din mediul defavorizat, ce nu au primit nici o educație sau nu au cunoașterea de-a citi sau scrie atunci nu vor putea răspunde la toate întrebările. Pentru diagnostic e nevoie de a evidenția ghemurile neurofibrilare în țesut. Morfopatologic apare o atrofie difuză și masivă a cortexului cerebral, cu hipertrofie ventriculară secundară. Electroencefalograma poate să fie normală sau arată lentoare nespecifică. Se poate face Tomoscintigrafia de emisie monofotonică pentru debitul sangvin, că un debit scăzut în lobii biparietotemporal pot indica maladia. Depunerile în țesut ale beta amiloidului 42 apar devreme în patofiziologia maladiei și tomograful cu emisie de pozitroni și puncția lombară pot ajuta la diagnostic. Evident că vei face anamneză, vei face inspecția fizică a posibilului dement, să fie verificate reflexele musculare. Pe imaginea computerului tomograf se observă atrofie cerebrocorticală și dilatarea ventriculilor. Tomograful cu emisie de pozitroni poate evidenția ghemurile neurofibrilare prin utilizarea substanței FDDNP. Boala Alzheimer reprezintă perioada antesimptomatologie.

II.5.2 - Probe recoltate

Neurofilamentul Light din lichidul cefalorahidian poate ajuta la diagnostic, acesta fiind un indicator al neurodegenerescenței. Dezavantajul analizei acestor biomarkări reprezintă costurile mari și centrele limitate cu aparatura care poate efectuat analiza lor.

Proteinele tau totale, proteina tau fosforilată, amiloid beta sunt localizate și în sânge. Proteina tau fosforilată 181 și cea 231 sunt markări specifici pentru diagnosticul maladiei. Pentru a verifica nivelul de inflamație al

subiectului e nevoie de analiza sensibilității la proteina C reactivă. Se poate verifica nivelurile de albumină și globuline. Se recoltează hemoleucograma, ionograma sangvină, glicemia, dozarea hormonului de stimulare a tiroidei, a calcemiei, nivelul de cobalamină, a acidului folic. Proteina Tau 181 și cea 217 se pot găsi în lichidul cefalorahidian. Tau 217 e biomarkăr specific semnificativ ce indică maladia în stadiu preclinic dar și în stadiul avansat. Proteina Tau 181 găsită în lichidul cefalorahidian și în sânge rezultă calea de-a pune diagnosticul. Beta amiloidul 42, proteina Tau și proteina Tau fosforilată se pot afla în lichidul cefalorahidian. Varianta formată din 42 de aminoacizi și cea de 40 a beta amiloidului e regăsită în plasmă și poate ajuta la diagnosticul bolii. Tot ca ajutor la formarea diagnosticului e verificarea nivelului lipidic din structurile creierului, pentru a vedea dacă există un risc. Vei executa ELISA pentru a verifica nivelul de melatonină. Măsurarea nivelurilor de TGF-Beta-1, acestea au un nivel crescut în dement.

II.5.3 - Un posibil test cognitiv

Sunt prezentate multiple teste cognitive în literatura medicală, iar pe baza acestora am formulat propriul test pentru dementul Alzheimer. Dar e obligatoriu dinainte să se întrebe de nivelul educaționat al pacientului, că respectivul e posibil să nu cunoască a citi sau scrie sau nu a fost la nici o școală, din diverse cauze. Testul fiind menit să evalueze situația în diverse stadii ale maladiei. Testul e format din 25 de sarcini. (1) De numărat de la 1-10. (2) De numărat de la 10-1. (3) De făcut o adunare. (4) De făcut o scădere. (5) De arătat cu degetul diverse obiecte. (6) De împăturit hârtie. (7) De întrebat câte degete are. (8) De citit cuvinte scrise pe cartonașe. (9) De repetat 4 cuvinte auzite, la alegere. (10) De scris orice cuvânt pe hârtie. (11) De desenat o figură pe hârtie. (12) De utilizat jocul de sortat. (13) De indicat vremea. (14) De precizat momentul zilei. (15) De precizat anotimpul. (16) De rostit numele în clar. (17) De rostit numele îngrijitorului primar. (18) De rostit numele interlocutorului. (19) De evocat o amintire la alegere. (20) De precizat unde se află. (21) De precizat „ochi-nas-ureche”. (22) De

arătat oglinda. (23) De identificat culorile obiectelor. (24) De evocat animalele. (25) De precizat cuvinte ce încept cu o literă la alegere.

II.5.4 - Când nu este în viață

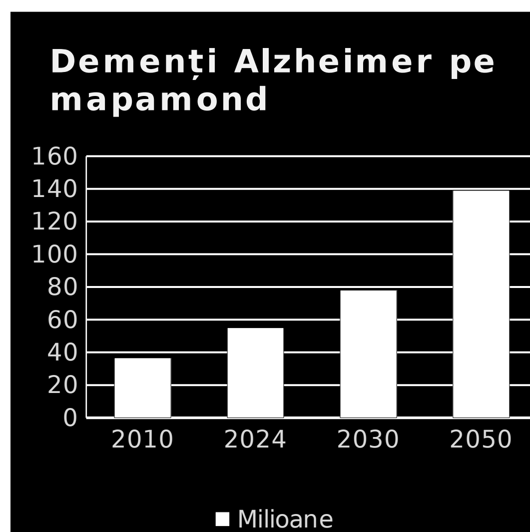
Singurul mod sigur de-a diagnostica maladia este prin disecția creierului. Se poate vedea atrofierea corticală în lobii temporali și cei parietali. Macroscopic se observă atrofierea cerebrală. Apare o atrofiere moderată la nivel cortical. Cortexul frontal și cel temporal au, în general, șanțuri extinse, atrofierea girusurilor. Cortexul motor și cel somatosenzitiv par să fie neafectați de maladie. Creierul este volumetric mai mic și are o masă redusă. Cea mai sever afectată neurostructură este hipocampul, se vede atrofierea nucleului bazal. La autopsia creierului se observă o scădere a numărului de astroglii din cortexul frontal cu rol de-a interacționa cu glutamatul. La examinarea țesutului nervos al celor cu o copie a genei APO E_4 s-a observat prezența în bariera hematoencefalică a proteinei fibronectin 1. Anumite versiuni a fibronectin 1 amână scăderea cognitivă determinată de gena APO E_4.

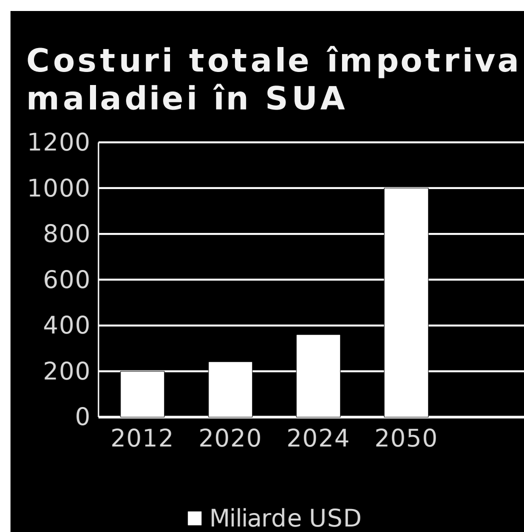
II.5.5 - Informații ce pot ajuta procesul examinării

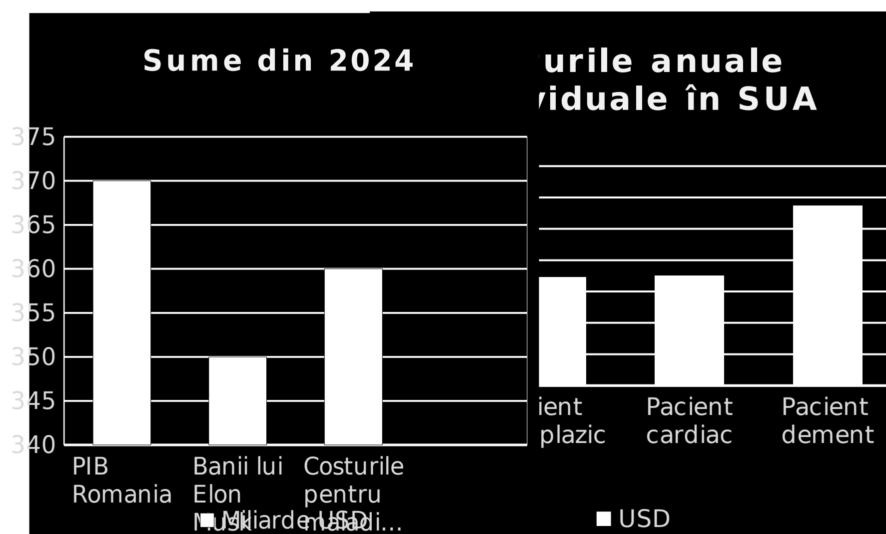
Un număr semnificativ de persoane suferă de demență mixtă, adică au maladia și încă o altă formă de demență, rezultate găsite la analiza directă a creierului. Șansa ca un bolnav să sufere de demență mixtă e mult mai mare după vârsta de 85 ani. Diagnosticul pe manifestările clinice se produce după ce sunt excluse alte posibile cauze cu simptomatologie similară. În cazul bătrânului e dificil uneori de diferențiat între depresie sau demență, fără a avea examene paraclinice. Se verifică certificatul de naștere pentru diagnostic. În cazul demenței vasculare problema lacunelor în memorie nu e atât de gravă comparativ cu ceea ce se întâlnește în maladie. În cultura Occidentală este un lucru firesc și nealarmant slăbirea memorie la bătrâni. Dar o altă problemă a pensionarilor reprezintă scăderea activitățiilor ce necesită eforturi cognitive superioare. România se află într-o situație în care

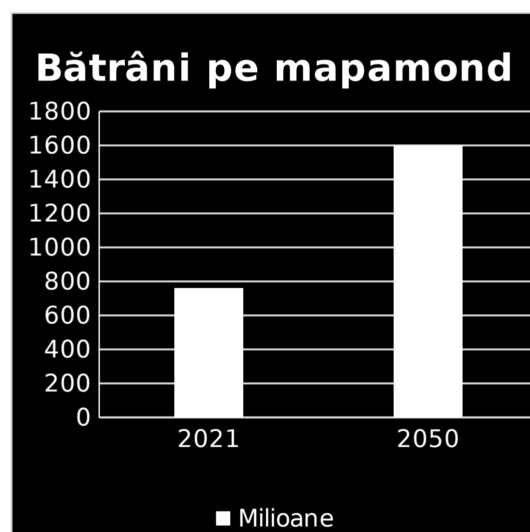
numărul de demenți să ajungă să depășească numărul de persoane normal cognitive. Cea mai întâlnită clasă de persoane din populația anului 2024 este de 40-50 de ani, iar natalitatea este în scădere. Persoanele XX sunt în număr mai mare în clasa de 80 de ani. Se presupune că numărul de locuitori să ajungă la 10 milioane în anul 2100. E posibil ca cei normal cognitiv să ajungă să consume mult timp pentru cei anormal cognitiv. Spre pildă, în anul 2020 au murit 297.345 de oameni și s-au născut doar 178.609, în România. Tot România va ajunge să nu poată administra situația sa economică, fiind nevoită să gestioneze simultan multiple crize, una a datoriei externe, alta a somajului, alta a numărului mare de pensionari, alta a numărului mic de salariați, alta a corupției hiperorganizate aflată în orice grup social, alta a numărului insuficient de cadre medicale, toate adunate vor afecta negativ tratamentul general al celui cu această maladie. Pentru diagnostic e nevoie de vizualizarea plăcilor amiloid. Timp de 60 de ani maladia nu a reprezentat o problemă de sănătate publică, era considerată o boală rară și menționată superficial în literatura medicală. Datorită vârstei dementului, sistemul digestiv devine incapabil să asimileze complet toate vitaminele și mineralele și procesele maladiei sunt amplificate. Maladia reprezintă o experiență cronofagă și energofagă pentru îngrijitorii principali ai dementului în SUA. Un consum ce se autogenerează și se încheie la decesul dementului. Responsabilitatea îngrijirii la domiciliu a unui dement e realizată de către o femeie, mai mult de jumătate din îngrijitorii primari ai demenților sunt femei. Îngrijitorul dementului cheltuiește financiar mai mult și pierde considerabil mai mult timp comparativ cu îngrijitorul bolnavului ce are orice altă boală geriatrică. În mod fiziologic miliarde de celule mor în fiecare oră, în tot organismul. În anul 2018 în România au fost diagnosticați 279.607 de demenți, dar e posibil ca numărul să fie mult mai mare în realitate. Se crede că în 2050, în România, o să fie diagnosticați 415.479 de demenți. Costurile pentru îngrijirea dementului cresc odată cu înaintarea în vârstă. Fiind necesare tot mai multe servicii și tehnici terapeutice. Dar dacă metodele terapeutice existente sunt aplicate în intervalul de 20 de ani

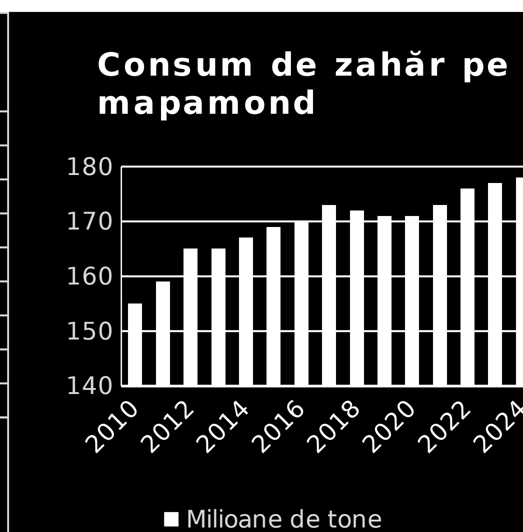
dinaintea instalării simptomelor atunci ne aflăm în beneficiul bolnavului. Sprijinul familiei este principal și soarta dementului depinde de disponibilitatea emoțională a rudelor sale. Un nivel ridicat de homocisteină determină o scădere a țesutului nervos. Pe mapamond, în 2022, au fost declarați 830 de milioane de diabetici. Chiar pe examenul imagistic se vede relativ intact lobul occipital, în cazul dementului. Cerebelul fiind și el într-o situație decentă, se poate considera că e esențial dezvoltarea aptitudinilor cognitive și amânarea acțiunilor ce implică locomoție, pentru a ne asigura că simptomatologia, în caz de îmbolnăvire, să nu fie atât de gravă. În anul 2025 trăiesc mult mai multe persoane XX în clasele de vârstă 80 și 90 de ani pe mapamond, iar în România acest fapt e amplificat. Se crede că în jurul anului 2100, populația planetei o să fie aproximativ 10 miliarde de locuitori, dar rata creșterii să fie una mică. Că în anul 2100, o XX obișnuită se consideră că va avea 1.9 nașteri. E nevoie de 2.5 per XX pentru a asigura numărul fix al unei populații care să nu fie amenințată de dispariție. Între 2020 și 2100, numărul bătrânilor trecuți de 80 de ani o să depășească 146 de milioane și să ajungă la 881 de milioane, adică mai mulți posibili candidați pentru maladie. După anul 2073, omul obișnuit o să întâlnească mai multe persoane cu vârsta de 65 de ani dar o să-i fie greu să găsească persoane cu vârsta de 15 ani. Europa și America de sud vor avea cele mai vizibile scăderi ale populației tinere. Cei din clasa de 100 de ani sunt în număr de aproape 451.000 în 2015 pe mapamond. În 2050 ei vor fi în număr de aproape 3.676.000 pe mapamond. Demența este a doua cauză de deces în Australia, și e ca factor favorizant, probabil, prelucrarea și munca în industria aluminiului. Australia fiind un producător mare de aluminiu al mapamondului.











II.6 - Intersectarea cu alte patologii

Demența cu corpii Lewy se diferențiază de Alzheimer prin oscilația în simptomatologie și trăsăturile de parkinson pe care le are pacientul. Funcționarea defectuoasă a degradării mediate de proteazom e asociată cu 2 grupe de afecțiuni. Primul grup de boli e rezultatul pierderii funcției proteazomului din cauza mutațiilor din sistemul enzimelor de activare a ubicuitinei. Acesta determină o scădere a degradării proteinelor și acumularea lor ulterioară în citoplasmă, exemple sunt sindromul Angelman și demența Alzheimer. Al doilea grup rezultă dintr-o degradare accelerată a proteinelor prin supraexprimarea celor implicate în acest sistem. Neuronii din diviziune enterică nu sunt susținuți de celule Schwann sau celule satelite, în schimb, sunt susținute de celule nevrogliale de tip enteric care se aseamănă cu astrocitele. Celulele din diviziune enterică sunt afectate de aceleași modificări patologice care pot apărea în neuroni. Corpii Lewy ce apar în boala Parkinson, dar și plăcile amiloide și corpii neurofibrilari din boala Alzheimer, ce au fost observați în pereții intestinului gros. Se poate înțelege că dezvoltarea biopsiei rectale de rutină pentru diagnosticarea precoce a acestor condiții e o alternativă mai bună decât biopsia complexă a creierului, ce e asociată cu multiple riscuri.

Angiopatia cerebrală amiloidă are un rol în maladie, în anumite cazuri. Afectează arterele mici, capilarele și arteriolele, în general e asociată cu gena APO E_4. În demența vasculară apar disfuncțiile cognitive și problemele locomotorii. Se verifică dacă nu suferă de amnezie sau pseudodemență. E posibil să aibă demența determinată de stadiul final al sifilisului sau să sufere de demența Korsakov. Să nu aibă boala Huntington sau boala Wilson sau boala Creutzfeldt-Jakob sau boala Pick sau demența Fronto-temporală. Boala Lyme poate să fie, ori depresie severă sau hipofuncție tiroidiană sau pelagră. Să nu sufere de encefalopatia cronică traumatică, că seamănă cu maladia. Dar nu sunt sigure testele pentru encefalopatia cronică traumatică. Să nu aibă trisomnia 21. Să nu aibă boala Hallervorden-Spatz sau sindromul Cushing. E posibil să existe o mică legătură cauzală între demența frontotemporală și calviție.

II.6.1 - Sindromul Benson

Atrofia corticală dorsală, numită și sindromul Benson, este o formă rară a demenței Alzheimer manifestată în principal prin pierderea abilitățiilor conectate de vedere. Se pierde percepția spațiului și a obiectelor, apare apraxia oculomotorie, ataxia optică, discalculia, disgrafia, agnozia, alexia, confuzia în precizarea „Stânga-Dreapta”. Acest bolnav pierde capacitatea de-a estima distanța dintre obiecte. Se ajunge în incapacitatea de-a utiliza autovehicule. Atrofierea lobului occipital îl determină pe bolnav să nu mai poată navigha în mediul său, dificultățile de-a localiza obiectele sunt grave, se pierde în propria sa locuință,

II.6.2 - Boala Binswanger

E rară, determinată de hipertensiunea cronică, ateroscleroză, tabagism cronic, alcoolism cronic, trombembolismul, manifestată cu disfuncție neurologică progresivă prin lezarea materiei albe. Apare scăderea cognitivă, incontinența, locomoție lentă. Simptomatologia se agravează în funcție de gradul de obstrucționare a vaselor cerebrale. Trebuie prevenit riscul de accident vascular.

II.7 – Complicații

Patologie infecțioasă ce determină deces

II.8 – Evoluție

Agravarea celor descrise la II.4 și apoi Deces.

II.9 – Prognostic

Nefavorabil

II.10 – Tratament sau ce se consideră că e de bună intenție

II.10.1

Nu există tratament pentru maladie. Există doar acțiuni paliative, prelungirea suferinței și îngrijirea unor simptome. Cauza fiind neatinsă. Medicamentele ce inhibă formarea plăcii beta amiloid nu vor încetini sau opri declinul cognitiv. Ginko Biloba, prezentat și ca frunze de ceai pentru consum, dar și ca picături per os, capsule, este un remediu de-a reduce fluxul cerebral de sânge, poate corecta într-o oarecare măsură deficitul de atenție, scad oarecum sechelele determinate de un atac vascular cerebral și în general e bun ca antioxidant. E de bună intenție monitorizarea periodică a tensiunii arteriale. Efortul fizic, continuarea activității profesionale după vârsta de 65 de ani, dieta și menținerea unei greutăți corporale adecvate, consumul de probiotice, evitarea fumatului, evitarea consumului de alcool, dezvoltarea abilităților cognitive, toate reprezintă factori ce pot preveni simptomele grave ale maladiei. Se pot administra și inhibitori selectivi ai monoaminooxidazei pentru stările depresive, spre exemplu Selegilină. Colecalciferolul și polifenolii se pot administra pentru a încetini procesul inflamator și de-a scădea degenerarea.. Este o metodă terapeutică prin stimularea macrofagelor pentru a produce fagocitoza beta amiloidului prin imunoprofilaxie și vitamina D. Macrofagul tip 1 determină inflamație cronică și leziuni celulare. Sondajul, intubarea, ventilația mecanică, reprezintă metode nefavorabile pentru îngrijirea dementului. Dacă dementul nu prezintă și probleme renale atunci se poate administra o cantitate mare de apă pe zi, dar să nu se producă intoxicație cu apă. De evitat total „sucul” adică băutura cu apă și zahăr, că nu este o metodă de-a administra lichide bune. Se pot administra anticorpi monoclonali precum aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab. Sau antioxidanți, factori de creștere, celule stem. Se poate administra Cerebrolysin pentru atenuarea pierderilor cognitive.

II.10.2

Evitarea zahărului și a fructozei. Se poate administra melatonină pentru a remedia parțial carența de somn. Recuperarea orelor de somn ajută în scăderea ratei de avansare a maladiei. Se poate face o restricție calorică pentru a reduce oarecum stresul oxidativ, dar și pentru a lăsa mai mult timp celulelor fagocitare să lucreze. E util și postul intermitent. Pentru hipercolesterolemie se pot administra statine, dietă alimentară controlată, deoarece nivelurile mari de colesterol sunt un factor al dezvoltării patologiei. La tratament e nevoie de medicamente ce ajută buna funcționare a mitocondriilor, de inhibitori de colinesterază, anticorpi anti beta amiloid, de antioxidanți, de compuși estrogenici, de terapii cu telomerază ce se cred că pot reversa îmbătrânirea glială și de-a restabili activitatea neuronului. Se corectează rezistența la insulină, dacă e cazul, pentru a ajuta tratamentul de bază. Trebuie să fie tratată orice infecție cu bacterii patogene pentru că acestea antrenează procesul inflamator. O inflamație în desfășurare reprezintă o producție constantă de beta amiloid. Trebuie ajutată flora intestinală saprofită. De consumat fibre. De administrat probiotice. Se poate administra niște coenzima Q10. Tiapridal ce aparține clasei antipsihoticelor, utilizat în stările de agitație și de agresivitate, administrat frecvent bătrânilor. E interzis alcoolul în tratamentul cu tiapridal. Se pot face terapii hormonale dar să fie avut în vedere riscul de-a determina astfel un accident vascular cerebral. Administrare de amino acizi pe cale perfuzabilă. De administrat acid gamma amino butiric, medicament fără rețetă, util în a atenua parțial scăderea cognitivă. De administrat acid folic. De administrat turmeric odată cu mâncarea dementului. Huperzine A crește nivelul de acetilcolină și se poate administra pentru a reduce oarecum scăderea cognitivă. Reducerea colesterolului prin toate metodele posibile și menținerea lui în zona normală. De administrat anxiolitice. De administrat exerciții fizice. De administrat resveratrol pentru repararea mitocondriei. Haloperidol e contraindicat pentru dement.

II.10.3

Reorientare profesională dacă respectivul lucrează în sidelurgie sau cu metale precum zinc, cupru, mercur, plumb, fier, că ele pot influența dezvoltarea maladiei. Tratarea hipofuncției tiroidiene dacă e cazul. Tratarea problemelor renale dacă e cazul. De administrat ca dietă doar legume, carne, apă, ocazional fructe, suplimente pentru a completa posibilele lipsuri de vitamine și minerale. Soluția de culoare roșie din sfecla roșie poate avea efecte antioxidante, e utilă. Ar putea să fie utilă Ozon terapia pentru că ridică sănătatea sistemului imunitar, asigură o creștere a O_2 ce ajunge la celule, reduce stresul oxidativ. Ozon terapia funcționează ca un antioxidant și antiinflamator. Există o terapie cu ultrasunete ce determină bariera hematoencefalică să lase libera trecere a unor medicamente ce pot inactiva beta amiloidul, se poate reduce astfel nivelul de beta amiloid. Dacă e posibil se poate introduce dementul într-o instituție care promovează socializarea cu alți demenți, fiind o terapie ce ar putea să scadă anxietatea. Într-un asemenea grup poate să apară informarea despre boala dementului, el înțelegând mai bine prin exemplul celorlalți. Tratarea dementului ce are un părinte dement, sau cu diagnostice similare, cere ca situația să se prezinte cu mai multă grijă, fiind nevoie de un regim auster și bine organizat al îngrijirilor ce au fost menționate până acuma. Tratarea oricărei probleme vasculare și respiratorii, pentru a asigura acel flux corect de O_2 la neuroni. Tratarea edemului cerebral în regim urgent. Hiperventilația e un mijloc de-a îndepărta creșterea severă a presiunii intracraniene. De tratat orice infecție parazitologică, în special tenia ce formează chist hidatic la nivelul creierului și determină creșterea presiunii intracraniene. Mai există protozoare ce pot determina inflamația creierului și să agraveze simptomatologia dementului. De administrat cobalamină, 2000 de micrograme pe zi. De adminsitrat 2 grame de acid gras Omega 3 pe zi. De administrat din complexul B, orientativ. De administrat acid ascorbic și Mg, orientativ.

II.10.4

Alpha-GPC, un supliment fără prescripție, poate ajuta în atenuarea deficitului cognitiv. Se administrează doze de 1000-2000 unități pe zi de colecalciferol pentru a obține vreo 20 nanograme pe mililitru, scopul fiind de-a încetini disfuncția cognitivă. Sunt de bună intenție antiinflamatoarele nesteroidiene, pot încetini dezvoltarea patologiei prin scăderea inflamației generale. Tocoferolul are un efect antioxidant asupra factorilor ce atacă neuronul în maladie, deci e considerat de bună intenție. Dar chiar dacă se pun în practică toate aceste acțiuni, deznodământul rămâne neschimbat. Dementul trebuie protejat față de temperaturile extreme. Trebuie protejat de poluarea fonică, sunetele înalte nedorite sunt periculoase și antrenează stările de anxietate. E de bună intenție cumpărarea căștilor de protecție fonică și obișnuirea dementului cu un asemenea instrument. Pentru a salva, după posibilități, abilitățiile cognitive ale dementului se pot utiliza jocurile de sortat utilizate în creșterea copiilor, cartonașele de nonmenclatură pentru copii, aceste cartonașe au multe imagini. De verificat nivelurile de O_2 și CO_2 din sânge. Dacă se menține o dietă slabă nutrițional atunci simptomatologia avansează în mod accelerat. De evitat poluarea orașelor. De anticipat căderile fizice ale dementului. De executat curățarea rufelor dementului. De pregătit mesele dementului. De administrat medicația prescrisă. Mirtazapina nu rezolvă stările de agitație. De administrat vorbe pozitive, după posibilități, cu scopul de-a crește stima de sine. De administrat melatonină, 3 grame zilnic.

II.10.5 - Ciuperca coama leului

Un studiu pe șoareci a arătat după adminsitrare că a scăzut nivelul de beta amiloid din creierele lor. Testată pe demenți, au fost observate recuperarea parțială a independenței, creșteri ale abilitățiilor cognitive. Doze între 3-5

grame pe zi. După întreruperea administrării s-a observat revenirea simptomatologiei grave. Coama leului stimulează enzima de descompunere a insulinei, o enzimă cu rol în eliminarea beta amiloidului. Coama leului reduce inflamația, e factor de protecție împotriva stresului oxidativ. Ar putea să fie utilă în caz de hiperglicemie, în reducerea nivelurilor de colesterol și trigliceride. Coama leului e supliment fără rețetă, fără efecte negative grave, se poate utiliza ca auxiliar în prescripția dementului. Coama leului poate stimula producția de factor-de-creștere-a-nervilor și producția de factor-neurotrofic-derivat-din-creier. Aceste 2 molecule sunt esențiale pentru sănătatea creierului. Conține și aminoacidul Ergotioneina, cu proprietăți în longevitatea celulară. Dacă organismul dezvoltă toleranță la substanță atunci se poate schimba cu un alt supliment și revenirea după un interval de timp.

II.10.6 - Molecule experimentale

Rivastigmina e inhibitor al acetilcolinesterazei, așa cum e și Donepezil. Neostigmina, Fizostigmina, Diizopropil fluorofosfat au ca acțiune directă inhibarea acetilcolinesterazei de la nivelul sinapselor, așa că enzima menționată nu mai poate hidroliza acetilcolina. Neostigmina și Fizostigmina interacționează cu acetilcolinesteraza și o inactivează timp de câteva ore. Neostigmina nu traversează bariera hematoencefalică. În general, Neostigmina determină slăbiciune musculară prin stimularea indirectă a receptorul muscarinic și receptorul nicotinic. Galantamina e inhibitor selectiv și reversibil al acetilcolinesterazei. Memantina e antagonist necompetitiv al receptorilor glutamatergici, ce blochează efectele negative ale hipersecreției de glutamat din centrii superiori cerebrali. Memantina conține substanța activă clorhidrat de memantină. Donepezil e inhibitor de acetilcolinesterază și are timp de înjumătățire de 70 de ore. Doza recomandată e un comprimat pe zi de 10 miligrame. Are un nivel de aderență foarte mare cu proteinele plasmatice. Donepezil nu afectează acțiunea furosemidului, warfarinei sau digoxinei. Rivastigminum are timp

de înjumătățire de 1-2 ore, e inhibitor al acetilcolinesterazei. Gantenerumab este un compus organic realizat să atace beta amiloidul. Acesta poate să fie util în stadiile de debut ale maladiei. Gantenerumab reprezintă niște anticorpi ce interacționează cu beta amiloidul. Prin mecanismul de fagocitoză al microgliei se produce scăderea beta amiloidului. Donanemab e anticorp injectabil, util în stadiile de debut ale demenței, e conceput să reducă nivelul de beta amiloid, dar poate avea efecte secundare precum cefaleea, leziuni vasculare minore. Lecanemab este intravenos, reduce nivelul de beta amiloid din creier, are aceleași reacții secundare precum Donanemab. Clasa anticolinergicelor agravează simptomatologia din maladie. Tacrine este un inhibitor al acetilcolinestrazei, dar crește nivelul transaminazelor din sânge. Inhibitorii acetilcolinesterazei pot determina greață, vomă, diaree, vertij. Se poate administra Memantina asociată cu Donepezil. Au fost utilizate pentru maladie Rivastigminium, Donepezil, Galantamină, Memantină, Fizostigmina, Edrofoniu, Ambenonium, Neostigmina, Piridostigmina, Distigmina, Demecarium, Ecotiopat, Verubecestat, Donanemab, Lecanemab, Suvorexant, Brexipiprazole, Lanabecestat, Atabecestat, Solanezumab, Azeliragon, Idalopirdine.

II.11 – Profilaxie

Adică respectarea indicațiilor generale ale stilului de viață sănătos, dar dacă respectivul are predispoziția genetică atunci nu există profilaxie. Se cere verificarea literaturii medicale pentru rezolvarea disconfortului creat de neștiință.

Studiul de caz

III.1 – Culegerea de date

Nume G.B

Vârstă 85 ani

Gen feminin

Surse de dificultate de ordin fizic

Vertij

Dislipidemie

Hipertensiune arterială

Dureri la nivelul coloanei vertebrale

Boală artrozică vertebro-laterală

Incapacitate de autoîngrijire

Prezintă noduli Heberden

Inflamație generalizată

Surse de difucultate de ordin psihologic

Iritabilitate

Agresivitate verbală

Apatie

Anxietate

Agitație

Insuficiente cunoștiințe despre boală

Depresie

Disfuncție cognitivă gravă

Afazie

Bradilalie

Agresivitate când nu este sub efectul medicamentelor

Surse de difucultate de ordin sociologic

Sentimentul de inutilitate

Sentimentul de izolare socială

Schimbarea stilului de viață

Nevoi afectate

de-a se alimenta,

de-a se mișca și a avea o bună postură,

de-a fi curat și de-a păstra tegumentele curate,

de-a se îmbrăca și dezbrăca,

de-a dormi,

de-a fi util,

de-a evita pericolele.

de-ași preciza nevoile și sursele de durere.

de-a comunica

Au fost satisfăcute de către subsemnat, cel puțin odată, nevoile de-a se alimenta, de-a se dezbrăca și îmbrăca, de-a comunica, de-a fi curat și de-ași proteja tegumentele și mucoasele, de-ași menține temperatura adecvată, de-a mânca și de-a bea, de-a realiza activități zilnice, a fost oferit suport fizico-psihic după posibilități, adică în funcție de rezerva proprie.

Aplicarea testului II.5.3

Pacientul a trecut jumătate din sarcinile cerute, dar după un număr de săptămâni, a început să răspundă cu dificultate la fiecare sarcină, în final a refuzat să participe la realizarea sarcinilor. Prezintă necooperare, o inadaptare la noul stil de viață, stimă de sine scăzută, sentimentul inutilității, poziția cu picioarele încrucișate pe perioade lungi de timp.

Examene imagistice realizate

Computer tomograf cranio-cerebral nativ. Rezultatul indică parenchim cerebral fără leziuni heterodense recent constituite la aparat. Fără acumulări patologice extranevraxiale infratentoriale vizibile în momentul examinării. Sistem ventricular situat pe linie mediană, ușor asimetric, de dimensiuni crescute. Modificări de leucoaraioză periventriculară. Relief

cortical, spații lichidiene pericerebrale lărgite, atrofie corticală. Îngroșarea focal de mucoasă sinus maxilar drept. La nivelul țesutului subcutanat se remarcă 4 leziuni cu aceleași caracteristici ale computerului tomograf nativ. Cea mai mare dintre ele este localizată subcutanat în dreptul osului parietal drept, cu diametre în plan axial de 2,88/5,10 centimetrii, bine delimitată, structura heterogenă nativ prin prezența de calcificări grosiere și țesut tisular, fără afectarea corticalei osului adiacent. Celelalte leziuni măsoară 1,06 centimetrii în dreptul osului parietal drept. 1,23 centimetrii în dreptul osului frontal stâng. 1,76/1,97 centimetrii în dreptul vertexului.

Examen ecografic
Ficat cu lob drept 132 milimetrii și lob stâng 47 milimetrii
Ecostructură omogenă
Cale biliară principală 4 milimetrii
Vena portă 9 milimetrii
Pancreas imagine nespecifică dar se consideră că e în limite normale
Splina de 99/59 milimetrii și ecostructură omogenă

Electrocardiografia
Se observă decelerare cu aspect de bloc fascicular antero-superior, modificări de ischemie difuză

Recomandări
Dietă hipolipidică, hiposodată, hipoglucidică
Aport lichidian 2 litrii.
Administrat Aspenter, Atacand, Crestor, vitamine, minerale.

Tratament de bună intenție
Betaloc Zok 50 miligrame pe zi
Aspenter 1 comprimat pe zi

Alte observații

E posibil ca pacientul să fii avut inițial demență vasculară și în ultimii 3 ani a fost activată demența Alzheimer. Pacientul a stabilit o relație emoțională semnificativă cu îngrijitorul secundar.

III.2 - Evaluarea rezultatelor îngrijirilor oferite

Dementul încă este în viață, are funcțiile vitale stabile, insuficiența cognitivă este gravă. Au fost rezolvate parțial problemele lui de dependență.

Domeniul subiectiv

Este segmentul lucrării ce poate să fie evitat dar poate să fie citit din curiozitate

IV.1

Moartea neuronilor din nucleii amigdalei pot reprezenta o cauză pentru care e alterată memoria. Cred că maladia nu reprezintă doar o accelerare a îmbătrânirii neuronilor. Este o combinație de îmbătrânire și degenerare, ambele având mecanisme complexe ce se suprapun puternic. Dementul poate să trăiască și 20 de ani decând s-a emis diagnosticul. Cei în ultimul stadiu au incapacitatea de-a se ridica din pat și au mutism. Un număr semnificativ de demenți mor datorită bronșitei sau pneumoniei. Traumatismele asupra creierului cresc riscul de-a dezvolta boala. O floră intestinală instabilă determină producția unor substanțe toxice pentru neuroni, ce se manifestă prin inflamație și degenerare celulară. Flora intestinală influențează formarea, transportul și absorbția acidului gamma amino butiric și a serotoninei. Anumite specii de bacterii influențează formarea plăcii amiloid. Bifidobacteria și Lactobacilul din flora intestinală pot secreta prea mult oxid nitric care să fie dăunător pentru axonul neuronal. Dezechilibrul florei intestinale determină și hiperproducția de lipopolizaharide ce ajung la creier și agravează simptomele bolii. Scăderea memoriei odată cu reducerea în volum a hipocampului și creșterea nivelului de beta amiloid sunt semne regăsite și în persoanele sănătoase. Trebuie luat în considerare hipotiroidismul sau carența de cobalamină că ambele seamănă cu demența Alzheimer. În anumite studii se află ipoteza că maladia ar putea să fie o formă specifică de diabet, e numită diabet de tip 3. Pentru că există o formă de rezistență la insulină de către neuroni, idee ce a pornit de la inflamația determinată de zahăr, iar inflamația netratată determină în final degenerescență. Diabetul este un factor pentru a dezvolta demența vasculară, iar în timp se ajunge la o suprapunere cu demența Alzheimer, pentru că demența mixtă e întâlnită clinic. Dementul, ca orice pacient geriatric, suferă și de alte boli, acestea pot să fie boala coronariană, diabetul, boala cronică renală, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, edem pulmonr, bronhopneumopatia obstructivă cronică, neoplazie. A fost observat faptul că dementul are un nivel scăzut de melatonină în creier. În general, nivelul scăzut de melatonină determină o

oarecare disfuncție cognitivă. În formarea plăcii sau ghemurilor neurofibrilare, melatonina pare să participe în segmentarea acestora. E posibil ca nivelurile de plumb, cadmium, arsenic și mercur să determine mobilizarea proteinelor tau și a celor beta amiloid. Orice cititor al literaturii medicale va trebui să se întâlnească cu multe studii pe șoareci dacă vrea să afle mai multe despre maladie. Ipotetic vorbind, maladia apare datorită epuizării rezervelor de celule stem și mitocondria e suprasolicitată de toată fructoza și glucoza ce o primește în decursul a decenii, iar procesul inflamator e necontrolat, astfel, neuroglia e în incapacitate de-a rezolva inflamația și beta amiloidul supraaglomerează țesutul nervos, iar în final apare moartea neuronală. Hipofuncția sau slaba activitate a mitocondriei determină o incapacitate a celulei de-a curăța toxinele și astfel apare apoptoza. Leziunile asupra mitocondriei determină slaba funcționare a neurogliei, iar maladia apare și fără a avea toate acele genele favorizante ale patologiei. Tot ipotetic, abstinența alimentară, adică ținerea postului prelungit, sprijină sistemul autofagiei și te poate proteja de neurodegenerare, că forma insolubilă a lui TDP-43 e degradată de autofagie. Se poate ca utilizarea corpilor ketonici să ajute remedierea scăderii cognitive și să se obțină anumite funcții aparent pierdute. În literatura medicală apare ca factor de dezvoltare izolarea socială, dar ceea ce se vrea cu adevărat să se transmită este izolarea socială și lipsa unui scop.

IV.2

E posibil ca intervențiile chirurgicale repetate cu utilizarea anesteziei generale să fie un posibil factor de dezvoltare al maladiei. Un nivel ridicat de testosteron în organism poate reprezenta un factor de protecție împotriva maladiei. Se poate întâlni ideația suicidară sau acțiunea suicidară la dement. E posibil ca cel mai mare număr de dementi să se afle în Finlanda, printre cauzele acestei situații fiind consumul ridicat de creaturi marine ce conțin metale grele și climatul ce favorizează dezvoltarea

micoticelor dar și bacteriile ce amplifică procesul inflamator și că pământul din Finlanda e sărac în seleniu și carența de seleniu ce determină vulnerabilitate în fața neurotoxinelor, și ultimul, este că există mercur și metil-mercur în apele lor. E posibil, dar nu cred asta, că expunerea prelungită la argilă prin lucrul acesteia poate reprezenta un factor de dezvoltare al maladiei. Argila este o sursă de aluminiu și aluminiul poate avea un rol în dezvoltarea maladiei. La fel și prelucrarea bauxitei dacă se întâmplă pe parcursul a decenii. Ar putea să fie o variantă minoră de inhibitor al acetilcolinesterazei planta Heracleum sphondylium ce se poate găsi ca supliment sub formă de capsule, o capsule are 700 miligrame. Ipotetic, persoana XX cu un singur copil sau fără copii are posibil risc de-a dezvolta maladia. Vaccinurile administrate în timpul vieții de om nondement ar putea să reprezinte un factor de protecție împotriva maladiei, vaccinuri precum cele împotriva tetanosului, influenza, poliomielită, difterie, herpes zoster, pneumococ. Gena fibronectin-1 poate avea un rol protectiv în maladie. E posibil să se conceapă un vaccin administrat înainte de instalarea simptomatologiei, când persoana e încă funcțională. Vaccinul să fie precum o terapie imunoglobulină intravenoasă care să blocheze agregarea beta amiloidului. Activarea antigenului uman leucocit DR, ce e format din aminoacizi, de pe celula myeloid poate însemna un factor de protecție față de maladie.

IV.3

În anumite cazuri s-a observat o agravare a agitației, stărilor de panică, iritabilității, episoadelor psihotice, a anxietății, amplificarea sentimentului de izolare, în prima parte a nopții. E posibil ca fenomenul descris să fie determinat de carența somnului REM și disfuncția ciclului circadian, dar probabil și a creșterii nivelului de cortizol, sau e posibil să fie agravarea cecității corticale de care suferă dementul, întunericul amplifică limitările lui și apare acest interval cu simptomele descrise. E posibil ca inhibarea hormonului luteinizant în dement să fie un lucru favorabil. E posibil ca

tetrahidrocanabinolul să îmbunătățească funcția mitocondrială și să elimine beta amiloidul. Gena FTO ce predispune persoana la obezitate ar putea avea o legătură cauzală cu maladia. Nivelul ridicat de cupru poate determina inflamația creierului. Alimentele ce conțin pesticidul dicloro-difenil-tricloroetan sau expunerea prin mijloace profesionale ar putea să influențeze dezvoltarea maladiei. Hipofuncția sau absența funcției nervului cranian I poate reprezenta stadiul de debut al maladiei. Gerontoxonul ar putea să fie un indiciu că există disfuncții ale metabolismului lipidic și că există risc de-a dezvolta maladia. Au fost găsite proteine Tau și variații în retina demențiilor. Dacă are lipoame atunci e posibil să existe o legătură cauzală cu maladia. Nivelul ridicat de grăsime abdominală și o talie largă înseamnă o posibilă scădere volumetrică a hipocampului la bătrânețe. Grăsimea viscerală, cea abdominală și subcutanată reprezintă o scădere a funcției cognitive la bătrânețe. Nivelurile ridicate de insulină prezente în creier pot determina acumularea de beta amiloid. Ipotetic, o hiperglicemie cronică determină niveluri ridicate de insulină iar enzima-de-descompunere-a-insulinei ajunge să fie insuficientă pentru a elimina beta amiloidul din creier. Insulina și beta amiloidul sunt desfăcute de către enzima-de-descompunere-a-insulinei. Ipotetic, adunarea beta amiloidului în creier determină formarea ghemurilor neurofibrilare ce conțin proteina Tau și indirect apare maladia. Ipotetic, e posibil ca dementului să-i lipsească 24-hidroxilaza și suferă de efectele neurotoxinei 24S-Hidroxicolesterol. Astrocitele sunt celule ce au un nivel crescut de receptori pentru neurotransmițători, deci, ipotetic, pierderea astrocitelor datorită inflamației poate reprezenta o cauză a scăderii cognitive în maladie. Se afirmă în literatura medicală despre „rezerva cognitivă” un concept în care se prezintă creierul ca fiind capabil să administreze lipsurile generate patologic prin utilizarea informațiilor adunate în perioada nonbolnavă și astfel să se adapteze la schimbările ireversibile ale maladiei. A fost formulată o ipoteză unde niște legături difuze ale derivatului beta amiloid au fost cauza pentru pierderea memoriei în stadiul inițial al patologiei, dar

și a degenerării sinaptice și apoptozei mai târziu. Această ipoteză explică de ce anumite zone anatomice sunt afectate și altele sunt intacte. Peptidul DAG ar putea reprezenta o metodă de profilaxie a maladiei. E posibil să existe o legătură cauzală între maladie și deformările osoase ale bătrânului, adică cifoza sau scolioza. Ipotetic, o altă cauză a scăderii cognitive este multiplicarea lentă a celulelor gliale la bătrânețe, neuronii încă funcționali nu au suficient celule gliale pentru a facilita activitatea lor.

EPILOG

Adică ce e util de reținut, dacă te-ai decis să citești doar pagina asta din lucrare

Neuronii mor zilnic, asta e o certitudine, și la un moment dat rămâi fără ei că e un număr limitat, indiferent cât te-ai pregăti și cât ai munci pentru a prelungi existența, având în vedere faptul că speranța de viață tot crește în occident și își continuă acest traiect. Dar dacă devin celulele stem super ieftine precum guma de mestecat atunci poate că umanitatea are o șansă. Ce trebuie să se înțeleagă din aceste pagini citite este că maladia Alzheimer va afecta un număr foarte mare de oameni, poate chiar toată umanitatea, iar o rezolvare la această problemă nu există. Iar tu, cititorule, trebuie să fii motivat să cauți o soluție la boala asta.

BIBLIOGRAFIE

Anatolie Negară – *Compendium de geriatrie*, editura Universității de stat de medicină și farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2014

Arthur C. Guyton, John E. Hall – *Tratat de fiziologie al omului* ediția 11, editura Callisto, 2007

Borundel, Corneliu – Medicina internă pentru cadre medii, editura ALL, 2009

Radu G. Hertzog – *Biologia Telomerilor Umani*, editura Universitară, 2023

(IV) Cezar Th. Niculescu, Radu Cârmaciu, Bogdan Voiculescu, Carmen Sălăvăstru, Cristian Niță,

Cătălina Ciornei – *Anatomia și fiziologia omului*, editura Corint, 2014

(V) Gerard Emillien – *Alzheimer disease, neuropsychology and pharmacology*, editura Springer Basel, 2004

(VI) Doru Dejica, Valeria Dejica – *Sistemul endocrin al vitaminei D,* volumul 1, editura Ecou Transilvan, 2014

(VIII) Crin Marcean, Vladimir-Manta Mihăilescu – *Manual de farmacologie pentru asistenți medicali și asistenți de farmacie*, editura All, 2018

(IX) Grigore Mihăescu, Carmen Chifiriuc, Marian Constantin, Ilda Czobor Barbu – *Hematologie*, editura Medicală, 2021

(X) Pawlina Wojciech, Ross Histologie; coordonatorul ediției în limba română Mihail Hinescu, Angela Borda, Irina Draga Căruntu – *Tratat și atlas cu corelații din biologia moleculară și celulară*, editura Hipocrate, 2020

(XI) Mircea Covic, Ionel Sandovici, Eusebiu Vlad Gorduza, Dragoș Ștefănescu – *Genetică și genomică medicală*, editura Polirom, 2024

(XII) Dan Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jameson, Joseph Loscalzo - Harrison. *Principiile medicinei interne* Volumele. 1 + 2, editura All, 2021

(XIII) Dale E. Bredesen - *The end of alzheimer’s program: the first protocol to enhance cognition and reverse decline at any age*, editura Penguin Random House, 2020

(XIV) Costin D. Nenițescu – *Chimie generală*, editura didactică și pedagogică, 1979

(XV) Kraus George – *At wit's end: plain talk on Alzheimer's for families and clinicians*, Purdue University Press, 2017

(XVI) Richard S. Isaacson, Christopher N. Ochner – *The Alzheimer prevention & treatment diet: using nutrition to combat the effects of Alzheimer's disease*, editura Square One Publishers, 2016

(XVII) David A. Greenberg, Michael J. Aminoff, Roger P. Simon – *Clinical neurology*, editura The McGraw-Hill Companies, 2012

(XVIII) Thaler Malcom – *EKG: Tot ce trebuie să știi*, traducerea de Carmen Sima, editura ALL, 2018

(XIX) Ionescu Elena – *Embriologie umană, volumul I*, editura Media Publishing, 1995

(XX) Thao Doan, Fabio Lievano, Michelle Swanson-Mungerson, Susan Viselli – Lippincott, Imunologia ilustrată, traducerea de Sara Berci și Bogdan Tofan, editura ALL, 2022

Walter Boron, Emile Boulpaep; coordonatorul ediției în limba română Leon Zăgrean – *Fiziologie medicală*, editura Hipocrate, 2017

(1) https://go.drugbank.com/drugs/DB01400

(2) https://dgaspctr.ro/wp-content/uploads/2015/07/Kaplan.pdf

(3) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7709159/pdf/CN-18-1106.pdf

(4) https://portal-legacy.alzimpact.org/media/serve/id/62509c7a54845

(5) https://neuroscientificallychallenged.com/posts/know-your-brain-amygdala

(6)https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2215380/#:~:text=In%20this%20study%2C%20high%20aluminum,risk%20of%20dementia%20and%20AD.

(7) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157018/

(8) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130287/

(9)https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/17/suppl_2/17/1849570?redirectedFrom=fulltext&login=false#no-access-message

(10) https://en.wikipedia.org/wiki/Klotho_(biology)
(11) https://en.wikipedia.org/wiki/Neurogranin
(12) https://en.wikipedia.org/wiki/Presenilin-1
(13) https://www.nature.com/articles/s41591-020-0755-1
(14) https://radiopaedia.org/articles/medial-temporal-lobe-atrophy-score?lang=us
(15) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11002120/pdf/fphar-15-1386224.pdf
(16) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377220/
(17) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8056394/pdf/nihms-1691574.pdf
(18)https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf
(19) https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf
(20) https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010803.pub2/epdf/full
(21) https://act.alz.org/site/DocServer/2012_Costs_Fact_Sheet_version_2.pdf?docID=7161
(22) https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-021-00503-x#:~:text=Transactive%20response%20DNA%20binding%20protein,the%20regulation%20of%20gene%20expression.
(23) https://link.springer.com/article/10.1186/s13024-019-0333-5#Abs1
(24) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4687022/pdf/nihms739643.pdf
(25) https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304430
(26) https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/donanemab

(27)
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6679484/pdf/13024_2019_Article_333.pdf
(28) https://medlineplus.gov/genetics/gene/trem2/#conditions
(29) https://connects.catalyst.harvard.edu/Profiles/display/Concept/Neuropil%20Threads
(30) https://medlineplus.gov/download/genetics/gene/vdr.pdf
(31) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37253999/
(32) https://www.mredscircleoftrust.com/storage/app/media/DSM%205%20TR.pdf
(33) https://www.nature.com/articles/s41380-021-01249-0
(34) https://en.wikipedia.org/wiki/24S-Hydroxycholesterol
(35) https://www.healthline.com/health/type-3-diabetes#takeaway
(36)https://www.healthline.com/health/alzheimers/melatonin-alzheimers?utm_source=ReadNext#role-of-melatonin
(37)https://www.healthline.com/health/alzheimers/melatonin-alzheimers?utm_source=ReadNext#summary
(38) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8672785/pdf/ACEL-20-e13511.pdf
(39) https://news.stanford.edu/stories/2022/01/role-ribosomes-age-related-diseases
(40) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6725754/pdf/00259171.pdf
(41) https://worldpopulationreview.com/countries/romania
(42) https://www.pewresearch.org/short-reads/2019/06/17/worlds-population-is-projected-to-nearly-stop-growing-by-the-end-of-the-century/
(43)https://population.un.org/wpp/graphs?loc=900&type=Demographic%20Profiles&category=Population%20Pyramids&year=2025
(44)https://population.un.org/wpp/graphs?loc=642&type=Demographic%20Profiles&category=Population%20Pyramids&year=2025
(45) https://www.pewresearch.org/short-reads/2016/04/21/worlds-centenarian-population-projected-to-grow-eightfold-by-2050/

(46) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9396711/pdf/nihms-1829983.pdf
(47) https://news.metal.com/newscontent/103062846/Rusal-to-cut-6-annual-aluminium-production-due-to-alumina-price-surge-and-decreased-domestic-demand
(48) https://alz.confex.com/alz/2024/meetingapp.cgi/Paper/86096
(49) https://alz.confex.com/alz/2024/meetingapp.cgi/Paper/91589
(50) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC81665/pdf/20011127s00015p1495.pdf
(51) https://www.nia.nih.gov/news/scientists-identify-gene-variant-may-protect-against-apoe-e4-related-alzheimers-risk
(52) https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/13872877241313140
(53) https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-764/huperzine-a
(54) https://www.statista.com/statistics/249681/total-consumption-of-sugar-worldwide/
(55) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339467/
(56) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2906751/
(57) https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status
(58) https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/eating-lots-of-carbs-sugar-may-raise-risk-of-cognitive-impairment-mayo-clinic-study-finds/
(59) https://medlineplus.gov/genetics/gene/ncstn/#resources
(60) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971458/
(61) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178819/
(62) https://health.clevelandclinic.org/ozone-therapy
(63)https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687259/#:~:text=Abstract,understanding%20hidden%20causes%20of%20dementia.
(64) https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12068?prg140729=359a523c-bf5a-473f-8206-32d0ab828b3c

(65) https://insse.ro/cms/files/publicatii/Populatia-Romaniei/populatia-romaniei-1860-2020-serii-istorice-de-date.pdf
(66)https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1024998/full
(67) https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Lions-Mane-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf
(68) https://www.goodrx.com/well-being/supplements-herbs/lions-mane-mushroom-for-alzheimers
(69) https://medlineplus.gov/genetics/gene/apoe/#references
(70) https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alz.039190
(71) https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2023/01/WSR_2023_Chapter_Key_Messages.pdf
(72) https://raportuldegarda.ro/boala-alzheimer-ar-putea-fi-diagnosticata-mai-repede-cu-ajutorul-unui-nou-biomarker/
(73) https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe
(74)https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf
(75) https://rarediseases.org/rare-diseases/binswanger-disease/
(76) https://www.anm.ro/_/_PRO/pro_4804_17.07.12.pdf
(77) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430689/
(78) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10641860/
(79)https://infoscience.epfl.ch/server/api/core/bitstreams/e041ed52-b232-478f-8eef-f3aee5a1e189/content
(80) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3128751/pdf/381_2010_Article_1278.pdf
(81) https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-025-01935-y
(82) https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes
(83) https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/58/1/R59.xml

(84) https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/haloperidol-oral-route/description/drg-20064173

(85) https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/expert-answers/sundowning/faq-20058511#:~:text=The%20term%20"sundowning"%20refers%20to,Sundowning%20isn%27t%20a%20disease.

(86) https://www.alzheimers.gov/clinical-trials/glutathione-alzheimers-disease

(87) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889269/

Anexe

Tehnica 1

Injecția intramusculară cu Neo-Endusix

Tehnica 2

Recoltarea de sânge venos

Tehnica 3

Administrat per os medicația după prescripție.